Cyclodehydrierung tertiärer aromatischer Amine mit ortho-ständiger Amino- oder Carboxylfunktion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Manfred Busch
aus Wuppertal

Düsseldorf 1979

CYCLODEHYDRIERUNG
TERTIÄRER AROMATISCHER AMINE
MIT ORTHO-STÄNDIGER AMINO- ODER CARBOXYLFUNKTION

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
M a n f r e d B u s c h
aus Wuppertal

Düsseldorf 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 1979

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Weber

m e i n e r F r a u

m e i n e n E l t e r n

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544318_0005

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung
und unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle

am Institut für Pharmazeutische Chemie der
Universität Düsseldorf angefertigt.

Für die Überlassung des Themas, sowie die
stets großzügig gewährte Unterstützung und
Förderung der Arbeit danke ich
Herrn Prof. Dr. H. Möhrle herzlich.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Theoretischer Teil	Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Mechanismus der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung und Wahl der Modellsubstanzen	4
3.	2-tert.Amino-benzoesäuren	1o
3.1.	Darstellung	1o
3.2.	Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung	12
4.	2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren	15
4.1.	Darstellung	15
4.2.	Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung	17
5.	Strukturs icherung der Dehydrierungsprodukte der Benzoesäure-Derivate	29
5.1.	Unabhängige Synthesen	
5.1.1.	der Oxazinone durch MnO_2-Oxidation	29
5.1.2.	der 1-Phenylamine	29
5.1.3.	der 1-(4-Nitro-phenyl)-amine	3o
5.2.	Spektroskopische Strukturanalyse	32
5.2.1.	NMR-Spektroskopie	32
5.2.2.	IR-Spektroskopie	4o
5.2.3.	Massenspektroskopie	43
5.3.	Natriumborhydrid-Reduktion der Oxazinone	5o
6.	Ergänzende Versuche zur Dehydrierung von Benzoesäure-Derivaten	51
6.1.	Dehydrierung der 1-Phenylamine	51

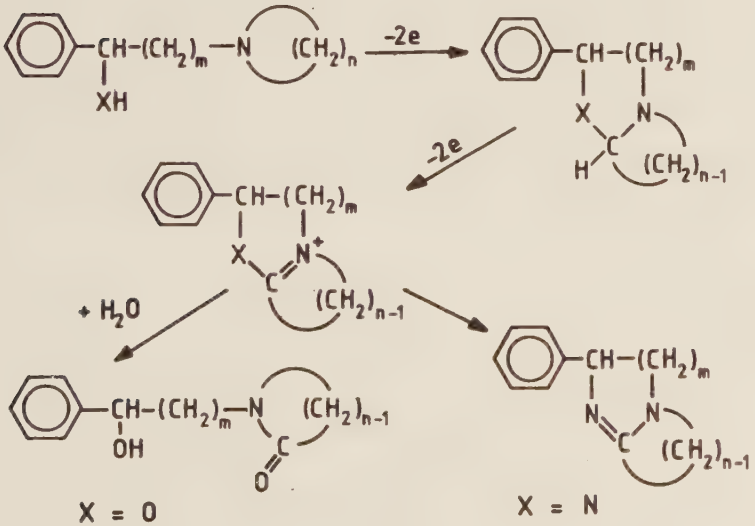
6.2.	Dehydrierung der 1-(4-Nitrophenyl)-amine	59
6.3.	Dehydrierung der 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuremethylester	61
6.4.	Dehydrierung des Oxazinons **11**	67
7.	Diskussion der Ergebnisse der Dehydrierungen von Benzoesäure-Derivaten	69
7.1.	Stereochemie der Oxazinone	69
7.2.	Der Einfluß der Nitrogruppe	78
7.3.	Die Carboxylgruppe als Nachbargruppe	84
8.	2-tert.Amino-5-nitro-aniline	86
8.1.	Darstellung	86
8.2.	Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung	89
8.3.	Spektroskopische Strukturanalyse	93
8.3.1.	NMR-Spektroskopie	93
8.3.2.	IR-Spektroskopie	1oo
8.3.3.	Massenspektroskopie	1o1
9.	Ergänzende Versuche zur Optimierung der Dehydrierung von nitrierten 2-tert.Amino-anilinen	1o6
1o.	Diskussion der Ergebnisse der Dehydrierung von 2-tert.Amino-5-nitro-anilinen	1o9
11.	Zusammenfassung	114

Experimenteller Teil

1.	Beschreibung der Versuche	119
2.	Literaturverzeichnis	167
	Lebenslauf	171

1. Einleitung und Problemstellung

Bei der Untersuchung von Nachbargruppeneffekten bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von tertiären Aminen wurde von Möhrle und Mitarbeitern eine große Anzahl von verschiedenen Stoffklassen eingesetzt. Je nach Art und Stellung zusätzlicher nucleophiler Funktionen traten häufig unter Nachbargruppenbeteiligung dieser funktionellen Gruppen doppelte Dehydrierungen auf. Ein als Zwischenprodukt postulierter Bicyclus kann bei günstigen stereoelektronischen Verhältnissen erneut dehydriert werden und entweder bicyclische Endprodukte liefern oder sich durch deren Hydrolyse zum Lactam mit unveränderter Nachbargruppe stabilisieren.



Nachdem zunächst Aminoalkohole, Aminophenole, aliphatische und araliphatische Diamine der Reaktion zugänglich gemacht wurden[1)2)3)], erwiesen sich später auch o-Phenylendiamine, o-Aminophenole, o-Aminobenzylamine und o-Aminoacetophenone[4)], sowie Amine mit N-funktionellen Carbonsäuregruppen[5)] als geeignet.

In dieser Problematik weiterführend war es das Ziel dieser Arbeit

1. eine Reaktionsbeteiligung von aromatischen Carbonsäure- und Carbonsäureesterfunktionen als Nachbargruppen zu prüfen,
2. den Einfluß einer zum tertiären Aminostickstoff paraständigen Nitrogruppe auf den Verlauf der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung bei o-Phenylendiaminen und aromatischen Carbonsäuren mit ortho-ständiger tertiärer Aminofunktion festzustellen und
3. den postulierten Reaktionsmechanismus gegebenenfalls auf die Carbonsäurefunktion als Nachbargruppe zu übertragen und eine Entscheidung über eine echte "participation" zu fällen.

1) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966) und frühere Mitteilungen.
2) H.Möhrle, Chr.Kamper und R.Feil, Z. Naturforsch. 31b, 99 (1976).
3) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 3o6, 541 (1973).
4) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 381, 672 (1978).
5) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 31o, 2oo (1977).

Zu diesem Zwecke waren

4. die erforderlichen Modellsubstanzen darzustellen und

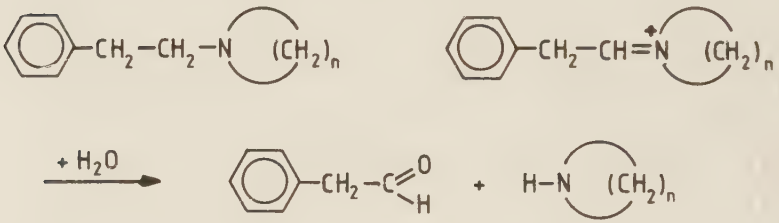
5. die Struktur der Ausgangs- und Dehydrierungsprodukte durch spektroskopische Verfahren und unabhängige Synthesen aufzuklären und abzusichern.

2. Mechanismus der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung, Wahl der Modellsubstanzen

Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine sind grundsätzlich zwei Reaktionswege zu diskutieren. Wenn es sich um ein cyclisches tertiäres Amin handelt, kann die Dehydrierung

a) zu einer exocyclischen Iminiumstruktur oder

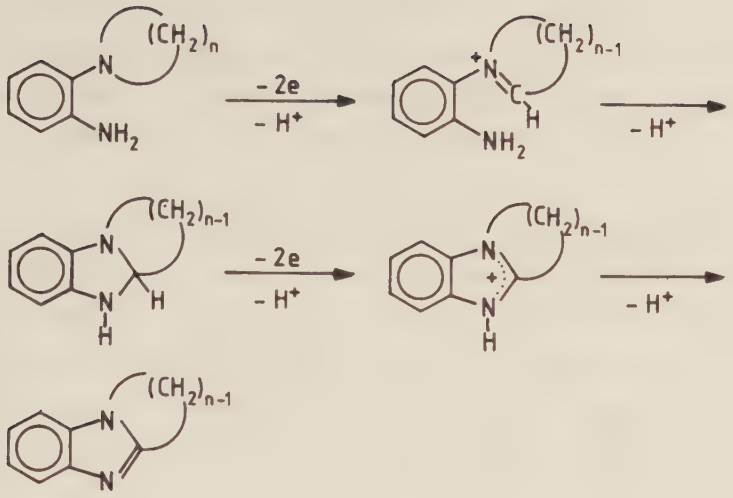
b) zu einer cyclischen Iminiumverbindung führen.



Ist keine Nachbargruppe vorhanden und sind die dem Stickstoff benachbarten cyclischen und exocyclischen Methylengruppen konformativ gleichwertig, so bilden sich cyclische und exocyclische Iminium-Derivate in statistischer Verteilung aus.

Aus dem exocyclischen Produkt entsteht durch anschließende Hydrolyse Aldehyd und sekundäres Amin[6], aus der cyclischen Iminiumverbindung bei Alkalieinwirkung meist ein unbeständiges Enamin, das zur Polymerisation neigt.

6) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 23 (1966).



Befindet sich eine nucleophile Nachbargruppe in geeigneter Stellung am Molekül, so verläuft die Dehydrierung bevorzugt in den Aminoheterocyclus, und es kommt anschließend in einer Art intramolekularen Mannichreaktion zur Cyclisierung. Der resultierende Bicyclus kann bei günstigen sterischen Voraussetzungen nochmals dehydriert werden. Der grundsätzliche Unterschied der Amino- und Hydroxyfunktion als Nachbargruppe ist untersucht worden[2)4)] und durch Variation der sterischen und elektronischen Verhältnisse wurde es nicht nur möglich, den postulierten Mechanismus[1)] abzusichern, sondern auch weitgehende Aussagen über den Verlauf der Reaktion, die Ausbeute und die Konstitution der Dehydrierungsprodukte zu machen. Dabei stehen drei Kriterien im Vordergrund:

a) die Stellung der nucleophilen Nachbargruppe,

b) die Art und Nucleophilie der Nachbarfunktion und

c) die weitgehend parallel seiner Basizität verlaufende Nucleophilie des Aminstickstoffs, abhängig von der Ringgröße und den Bindungsverhältnissen der tertiären Aminogruppe.

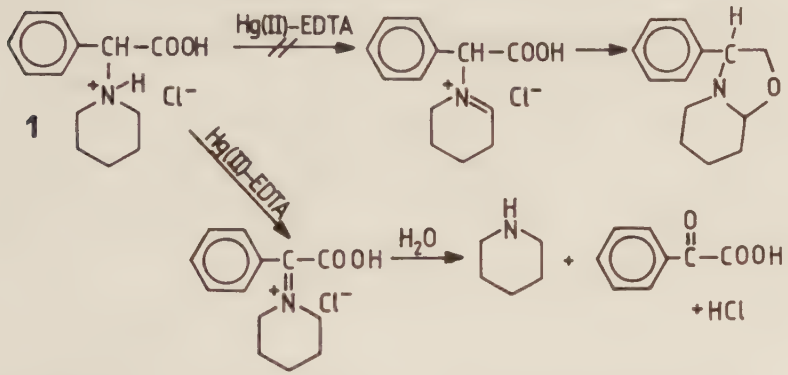
Die Lactambildung aus Hydroxyaminen läuft nur dann ab, wenn der intermediär zu bildende Ring nicht weniger als 5 und nicht mehr als 6 Glieder hat[7]. Dieses Kriterium gilt auch für andere Nachbargruppen, z.B. verschiedene Carbonamidnachbarfunktionen[5], deren ringgeschlossene Zwischenprodukte 5- und 6-Cyclen aufweisen. Substituenteneinflüsse führen hier jedoch zu unterschiedlichen Endprodukten[8].

Das Analogon zur Carbonamidfunktion, die Carboxylgruppe, ist als Nachbargruppe bei Dehydrierungen noch nicht untersucht worden.

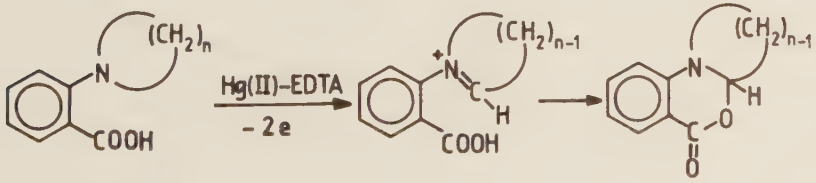
Da eine H-Acidität der Nachbargruppe wegen der postulierten intermediären nucleophilen Addition an die Iminiumstruktur die Reaktion begünstigen sollte, war es zunächst etwas überraschend, daß in Vorversuchen mit Carbonsäuren keine definierten Dehydrierungsprodukte gefunden werden konnten[9]. Andererseits zeigten aber Versuche mit Phenolen[10], daß die Vermutung, die Phenole könnten in Bezug auf die Ausbeute eine Mittelstellung zwischen Aminoalkoholen und Aminocarbonsäuren darstellen,

7) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 664 (1965).
8) H.Hemmerling, Dissertation, Berlin 1975.
9) H.Möhrle und Mitarbeiter, unveröffentlichte Versuche.
10) H.Möhrle und P.Gundlach, Tetrahedron 27, 3695 (1971).

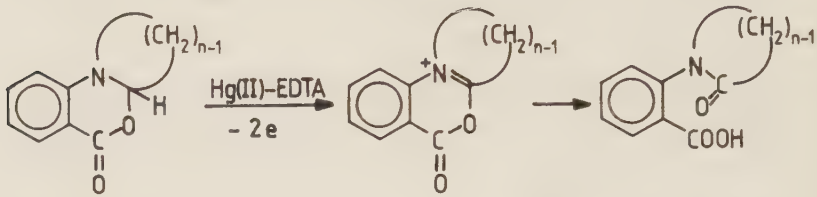
richtig war. Diese Tatsache wurde mit der steigenden Acidität von Alkohol über Phenol zur Carbonsäure erklärt, weil ein teilweise protonierter Aminstickstoff dem Angriff des Quecksilberkomplexes weniger zugänglich sein wird[10].



Aufgrund dieser Tatsache konnten die erfolglosen Dehydrierungsversuche mit 2-Piperidino-phenylessigsäure-HCl (1) durch den Salzcharakter der Verbindung oder durch die als Konkurrenzreaktion denkbare exocyclische Dehydrierung und die Hydrolyseempfindlichkeit der Iminiumstruktur erklärt werden. Um die Richtung der Dehydrierung eindeutig festzulegen, wurden von uns Benzoesäure-Derivate mit cyclischem tertiären Amin in ortho-Stellung als Modellsubstanzen gewählt, welche eine exocyclische Iminiumstufe nicht zulassen.



Eine doppelte Dehydrierung wäre bei transplanarer Anordnung von angulärem Wasserstoff und Quecksilberrest am Stickstoff zu erwarten:



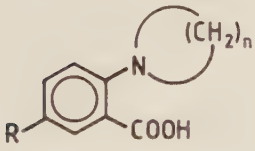
Modellversuche mit entsprechenden Carbonsäureestern sollten weitere Rückschlüsse über die Art der Nachbargruppenbeteiligung der Carboxylgruppe ergeben können.

Nachdem lange Zeit nur cyclische tertiäre aliphatische Amine als Dehydrierungszentren benutzt wurden, hatte später Gerloff[4)11)] anhand von cyclischen tertiären aromatischen Aminen mit ortho-ständiger OH- und NH_2-Gruppe gezeigt, daß auch solche schwächer basischen Stickstoffe vom Quecksilberkomplex angegriffen werden und tatsächlich doppelte Dehydrierung eintritt.
Die Untersuchung, ob und inwieweit die Basizität des Aminstickstoffs eine maßgebliche Rolle spielt, stand dagegen noch aus.
Dazu wurden von uns Modellsubstanzen herangezogen, die in para-Stellung zum tertiären Aminrest durch eine Nitrogruppe

11) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 219 (1979).

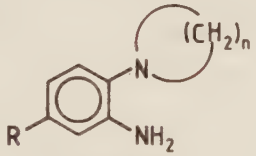
substituiert sind, wodurch grundsätzlich eine Konjugation von der Nitrogruppe bis zum freien Elektronenpaar des Aminstickstoffs gegeben ist. Der Einfluß der Nitrogruppe sollte sowohl bei den Benzoesäure-Derivaten als auch bei den Anilin-Derivaten untersucht und deren Reaktivität mit der von entsprechenden nitrofreien Verbindungen verglichen werden.

Folgende Modellsubstanzen wurden synthetisiert und der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung unterworfen:



R = -H, -NO_2

n = 4,5,6



R = -NO_2

n = 4,5,6

3. 2-tert.Amino-benzoesäuren

3.1. Darstellung

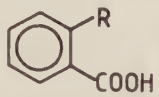
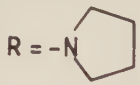
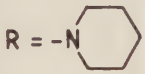
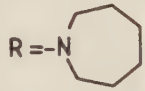
Da am nicht aktivierten Aromaten die direkte Substitution nicht abläuft und auch Cyclisierungsversuche von Anthranilsäure mit 1,5-Dibrompentan fehlschlugen[12], wurde 2-Piperidino-benzoesäure (**3**) nach Lissitzyn und Schestakow[13] unter Kupferkomplexkatalyse aus 2-Brombenzoesäure und Piperidin gewonnen. 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (**2**) und 2-(1-Perhydroazepinyl)-benzoesäure (**4**) wurden analog erstmalig dargestellt (Tab. 1).

Die 2-tert.Amino-benzoesäuren ließen sich bei pH 4 mit Chloroform gut extrahieren, nachdem die in höherer Ausbeute entstehende Salicylsäure bei pH 1 durch Etherextraktion abgetrennt wurde. Trotz der relativ niedrigen Siedepunkte können die Substanzen nicht im Feinvakuum destilliert werden, weil sie hierbei zu den 1-Phenylaminen decarboxylieren. Die Aufreinigung erfolgte daher durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ether.

12) M.Scholz und A.Wassermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 46, 858 (1913).

13) W.J.Lissitzyn und W.A.Schestakow, Zh. Prikl. Kim. 46, 472 (1973).

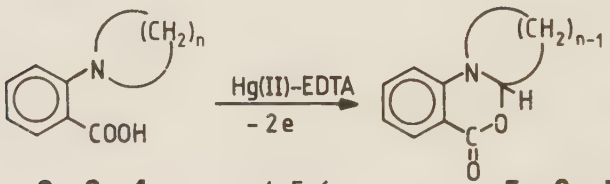
Tabelle 1: 2-tert.Amino-benzoesäuren

	Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	IR-Bande =C=O [cm^{-1}]
	2	42 %	87-88	1667
	3	41 %	88-89 Lit.[13] 88-89	1665
	4	29 %	6o-61	168o

Die schwach hygroskopischen Substanzen sind aufgrund ihrer hellblauen Fluoreszenz bei 366 nm leicht von Salicylsäure und 2-Brombenzoesäure zu unterscheiden.

3.2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-tert.Amino-benzoesäuren

Die Dehydrierungen wurden jeweils mit 8 Oxidations-Äquivalenten Quecksilber(II)-EDTA, bereitet aus gelbem Quecksilberoxid und Dinatrium-ethylendiamintetraacetat, in 5oproz. Ethanol unter Standardbedingungen[14] durchgeführt.
Nach dem formulierten Reaktionsablauf waren entweder unter Entzug von 4 Elektronen Lactamcarbonsäuren oder nach einfacher Dehydrierung Iminium- bzw. Enamincarbonsäuren zu erwarten, die evtl. zu Produkten mit lactonartiger Struktur cyclisieren konnten.



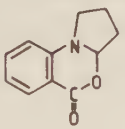
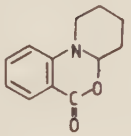
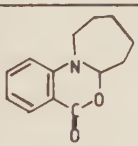
2 , 3 , 4 n = 4,5,6 **5 , 6 , 7**

Tatsächlich ließen sich ausschließlich die tricyclischen Oxazinone **5 - 7** isolieren.
Die Quecksilberabscheidung setzte bei der Dehydrierung von **2** und **3** rasch ein und war mit 7o bzw. 65 % bezogen auf 2 Oxidations-Äquivalente sehr viel größer als bei **4** , wo nur 37 % entstanden.

14) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 3o2, 295 (1969).

Während die Dehydrierungen von **2** und **4** zu nur einem Hauptprodukt **5** bzw. **7** geführt hatten, ergab **3** ein braunrotes Gemisch, aus dem nur **6** in 21proz. Ausbeute isoliert werden konnte.

Tabelle 2: Dehydrierungsprodukte der 2-tert.Amino-benzoesäuren

	Nr.	Ausbeute	Hg - absch.	Schmp. [°C]	IR-Bande =C=O [cm^{-1}]	NMR angul.H ($CDCl_3$)
	**5**	37 %	7o %v. 2 Ä.	41-43,5	1723	5,5o
	**6**	21 %	65 %v. 2 Ä.	7o-7o,5	1714	4,92
	**7**	28 %	37 %v. 2 Ä.	94-95	171o	5,25

Bei der Dehydrierung aller drei Homologer war ein großer Teil der Ausgangssäuren unumgesetzt geblieben.
Da diese sich nicht durch Ausschütteln bei verschiedenem pH aus den Oxazinonen entfernen ließen, mußten sie säulenchromatographisch abgetrennt werden, was meist erhebliche Ausbeuteminderungen bedingte.

Frühere Versuche[15] hatten gezeigt, daß wasserlösliche Substanzen und teilweise sogar Perchlorate[16] mit höheren Ausbeuten dehydriert werden können, wenn der Wassergehalt des Lösungsmittels gegenüber Standardbedingungen erhöht oder gar reines Wasser verwendet wird.

Deshalb wurde exemplarisch der Versuch unternommen, 2-Piperidino-benzoesäure (**3**) in reinem Wasser zu dehydrieren. Die Ergebnisse bestätigen die früheren Beobachtungen:

1. das Reaktionsgemisch zeigte kein Ausgangsprodukt mehr,
2. die Quecksilberabscheidung stieg von 65 auf 113 % (bezogen auf 2 Oxidations-Äquivalente),
3. aus dem Ansatz ließen sich 3o % Oxazinon **6** isolieren,
4. Nebenreaktionen traten im gleichen Umfang wie in 5oproz. Ethanol auf. Weitere Reaktionsprodukte konnten nicht isoliert werden.

15) H.Möhrle und F.Specks, Arch. Pharm. (Weinheim) 3o9, 12o (1976).

16) J.Gerloff, Dissertation, Berlin 1975.

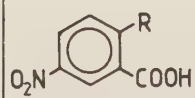
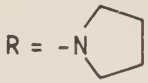
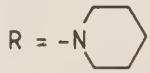
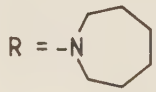
4. 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren

4.1. Darstellung

Die 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren wurden durch Umsetzung von 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure[17] - aus 2-Chlorbenzoesäure und rauchender Salpetersäure oder Nitriersäure[18] zugänglich - mit den sekundären Aminen dargestellt. Die Substitutionsreaktion erfolgte in guten Ausbeuten sowohl im sekundären Amin als Lösungsmittel[19] (1ofacher molarer Überschuß) als auch mit nur 3fachem molaren Überschuß in Ethanol als Lösungsmittel. Die intensiv gelb gefärbten 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren kristallisieren gut aus Wasser und verdünnten Alkoholen.

17) R.I.W.Le Fevre und E.E.Turner, J. Chem. Soc. 1927, 1117.
18) H.Rupe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 3o, 1o99 (1897).
19) O.Meth-Cohn, H.Suschitzky und M.E.Sutton, J. Chem. Soc. C 1968, 1722.

Tabelle 3: 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren

	Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	Schmp. Lit.) [°C]	IR =C=O [cm^{-1}]
	8	82 %	220-221	217-219[19]	1694
	9	75 %	199-200	201[19]	1645
	10	65 %	169-170	168-169[20]	1703

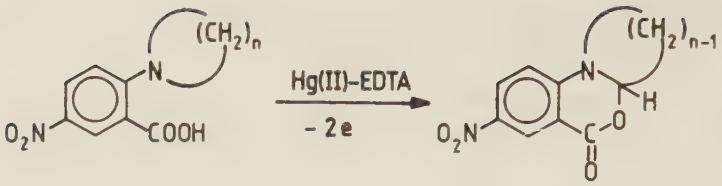
20) V.N.Lissytzyn und T.I.Smirnova, J. Gen. Chem. USSR 33, 2249 (1963).

4.2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren

Die Nitrobenzoesäure-Derivate, besonders das Pyrrolidin-Derivat **8**, zeigen eine relativ schlechte Löslichkeit in wässrigem Ethanol. Dies erschwerte die Dehydrierung unter Standardbedingungen. Eine Erhöhung der Ethanolkonzentration über 5o % hinaus führte bei **8** zu keiner Lösung, 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**) blieb in 55proz. Ethanol im siedenden Dehydrierungsansatz gelöst und **10** konnte unter Standardbedingungen in 5oproz. Ethanol dehydriert werden. Als Dehydrierungsprodukte waren entsprechend den nicht nitrierten Benzoesäure-Derivaten tricyclische lactonartige Oxazinone und evtl. Lactamcarbonsäuren zu erwarten.

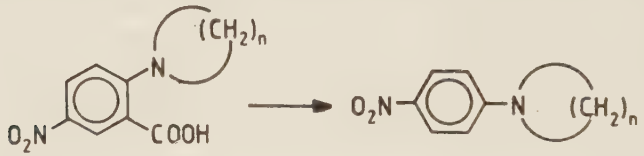
4.2.1. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**) und 5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzoesäure (**10**) in wässrigem Ethanol

Mit Ausnahme der geringfügig auf 55 % erhöhten Ethanolkonzentration bei **9** wurden die Standardbedingungen mit 8 Oxid.-Äquiv. Quecksilber(II)-EDTA eingehalten. Die Quecksilberabscheidung setzte verzögert ein und war bei **9** erst nach 1o Minuten, bei **10** erst nach ca. 2o Minuten deutlich erkennbar.



9 , 10 n = 5,6 **11 , 12**

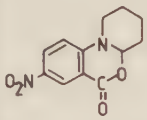
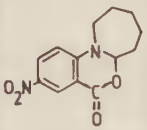
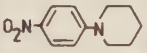
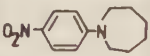
Wie bei den 2-tert.Amino-benzoesäuren führte die Dehydrierung unter Entzug von lediglich 2 Elektronen zu den tricyclischen Oxazinonen **11** und **12** (Tabelle 4). Produkte doppelter Dehydrierung - wie Lactamcarbonsäuren - waren nicht nachzuweisen.



9 , 10 n = 5,6 **13 , 14**

Als Nebenprodukte wurden die 1-(4-Nitrophenyl)-amine **13** bzw. **14** gefunden, die durch Decarboxylierung der Benzoesäure-Derivate **9** bzw. **10** in weniger als 5proz. Ausbeute entstanden. Aus **9** wurden nur Spuren von 1-(4-Nitrophenyl)-piperidin (**13**) dc durch Vergleich mit authentischer Substanz nachgewiesen, während aus **10** 1-(4-Nitrophenyl)-perhydroazepin (**14**) isoliert und spektroskopisch charakterisiert werden konnte.

Tabelle 4: Dehydrierungsprodukte von **9** und **10**

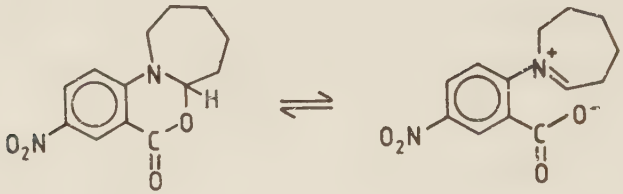
	Nr.	Ausbeute	Hg-Absch. bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.	Schmp.[°C] Lit.Schmp.	IR =C=O [cm^{-1}]	NMR ang. H [ppm]
	**11**	5o%	73%	154-155 15o[19]	1725	5,32 ($CDCl_3$)
	**12**	16%	38%	124,5	173o	5,33 ($CDCl_3$)
	**13**	unter 1%	s.o.	1o3 1o2-1o3[21]	-	-
	**14**	3-4%	s.o.	7o-71 74-76[22]	-	-

21) W.D.Weringa und M.J.Janssen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 87, 1372 (1968).

22) M.S.Raasch, US-Pat. 2, G 12/5oo (1952); C.A. 47, 3736c (1953).

Größere Mengen an Ausgangssäure wurden nicht umgesetzt und konnten von den Oxazinonen durch Ausschütteln nicht abgetrennt werden. Deshalb mußten die Produktgemische über Kieselgelsäulen chromatographiert werden.

Dieses Verfahren stieß jedoch beim Reaktionsgemisch aus **10** auf Schwierigkeiten, da sich das Oxazinon **12** nicht unzersetzt chromatographieren ließ, was bereits umfangreiche dc-Vorversuche mit den unterschiedlichsten Sorbentien und Fließmitteln zeigten.



12 **12a**

Die Ursache ist ein ausgeprägtes Gleichgewicht zwischen tricyclischer Lactonform und zwitterionischer offener Iminiumstruktur, das sich offenbar beim Chromatographieren einstellt. Die valenzisomeren Formen wurden in umfangreichen NMR-spektroskopischen Untersuchungen eindeutig nachgewiesen (vgl. Kap. 5.2.1.2.). Die Isolierung des Lactons **12** gelang schließlich durch fraktionierte Kristallisation und mehrfaches Umkristallisieren.

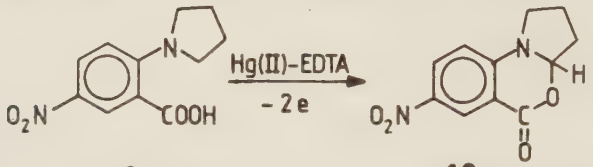
4.2.2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzoesäure (**8**)

5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzoesäure (**8**) ging in siedendem wässrigen Ethanol weder in Lösung noch schmolz es darin.

Da bekannt ist, daß die Dehydrierung sowohl mit gelöster Substanz wie auch aus einem Gleichgewichtszustand von Lösung und Schmelze, nicht jedoch mit kristalliner Substanz erfolgt, mußte für **8** ein anderes Reaktionsmedium als 5oproz. Ethanol gefunden werden.
Ausreichende Löslichkeit wurde für **8** in 5oproz. wässriger Lösung erzielt in: 1,4-Dioxan, Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), Ethylenglycolmonoethylether und N-Methylacetamid, die alle als Lösungsmittel für die Dehydrierung von **8** eingesetzt wurden (Tab. 5). In 1,4-Dioxan, DMF und Ethylenglykolmonoethylether erwies sich die Abscheidung von elementarem Quecksilber als wenig repräsentativ, da die genannten Lösungsmittel selbst, wie Blindversuche zeigten, z.T. schon erhebliche Hg-Abscheidungen hervorriefen.
Mit Ausnahme der Versuche in 5oproz. DMSO und 5oproz. N-Methylacetamid blieb bei allen anderen mindestens die Hälfte der Ausgangssubstanz unumgesetzt.

8 15

Das Hauptprodukt war in jedem Falle 1-(4-Nitrophenyl)-pyrrolidin (**15**), das Decarboxylierungsprodukt der Ausgangssubstanz.



8 16

In Ausbeuten von ca. 5 % konnte aus den Dehydrierungen in DMSO nach Säulentrennung das Oxazinon **16** isoliert werden, welches auch in Spuren dc im Ansatz mit DMF als Lösungsmittel nachweisbar war.

Die Strukturen für das Oxazinon **16** und 1-(4-Nitrophenyl)-pyrrolidin (**15**) wurden sowohl durch unabhängige Synthese als auch durch spektrale Daten gesichert.

Tabelle 5:

5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzoesäure (**8**), Dehydrierungen unter verschiedenen Bedingungen

Lösungsmittel 1 : 1	Bedingungen	Dehydrierungs-produkt **16**	Ausgangs-produkt **8**	Decarboxy-lierungs-produkt **15**	Quecksilber-Abscheidung
DMSO / H_2O	2h,1oo°,N_2,8 Ox.-Äquiv.Hg(II)-EDTA	ca. 5%	+	mind. 6o%	26% von 2 Oxid.-Äquiv.
Dioxan / H_2O	1h,1oo°,N_2,8 Ox.-Äquiv.Hg(II)-EDTA	(+)	+ + +	ca.1o%	74% von 2 Oxid.-Äquiv. (hohe Blindw.)
DMF / H_2O	1h,1oo°,N_2,8 Ox.-Äquiv.Hg(II)-EDTA	(+)	+ +	ca.6o%	22% von 2 Oxid.-Äquiv.
N-Methylacet-amid / H_2O	1h,1oo°,N_2,8 Ox.-Äquiv.Hg(II)-EDTA	---	+ +	ca.55%	---
Ethylenglykol-monoethylether/ H_2O	1h,1oo°,N_2,8 Ox.-Äquiv.Hg(II)-EDTA	---	+ +	ca.45%	6% von 2 Oxid.-Äquiv.

4.2.3. Dehydrierungen unter verschiedenen Bedingungen

Da sich 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (**2**) in 5oproz. Ethanol ohne Nebenreaktionen - insbesondere ohne Decarboxylierung - dehydrieren ließ, war es überraschend, daß beim entsprechenden 5-Nitro-Derivat **8** in 5oproz. DMSO und anderen Lösungsmitteln in großem Ausmaß Decarboxylierung eintrat und sich nur geringste Mengen an Oxazinon **16** bildeten. Es ergab sich also die Frage, was die Ursache für eine so dominierende Nebenreaktion sein könnte - das Lösungsmittel oder die Nitrogruppe?

Der Vergleich der Dehydrierungen von **8** und **9** in 5oproz. DMSO zeigt deutlich, daß das Pyrrolidin-Derivat **8** eine sehr viel größere Neigung zur Decarboxylierung hat. Aus dem Piperidin-Derivat **9** entstehen nämlich 7o% Oxazinon **11**, während **8** nur ca. 5% Oxazinon **16** liefert. **9** wird jedoch mit DMSO zu ca. 1o% decarboxyliert, während mit Ethanol nur Spuren von 1-(4-Nitrophenyl)-piperidin (**13**) gebildet werden. Das Lösungsmittel bestimmt also auch das Ausmaß der Decarboxylierung mit.
Andererseits tritt bei 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (**2**) auch in DMSO keine Decarboxylierung ein, so daß wohl auch die Nitrosubstitution eine maßgebliche Rolle spielt.
Bloßes Erhitzen der Säuren auf 1oo°C im DMSO-Wasser-Gemisch mit der entsprechenden Menge Di-Natrium-EDTA unter den Bedingungen der Dehydrierung, jedoch ohne Quecksilbersalz, führte in keinem Falle zur Abspaltung der Carboxylgruppe. Es war also anzunehmen, daß das Quecksilber die Dehydrierung bedingte.

Die Dehydrierung von **8** mit lediglich 5o mg HgO aber den üblichen 4 Äquivalenten an Na_2EDTA in 5oproz. DMSO erbrachte nur Spuren von Decarboxylierungsprodukt **15**, während bei Anwesenheit von 8 Oxidations-Äquivalenten Hg(II)-EDTA ca. 6o% **15** erhalten wurden. Damit war eine rein katalytische Wirksamkeit des Quecksilbers auszuschließen.

Wie Versuche mit Quecksilber(II)-acetat und anderen nicht komplexierenden Quecksilbersalzen bei der Dehydrierung von **9** zeigten, kommt auch der Art des Quecksilbersalzes Bedeutung im Hinblick auf die Konkurrenz zwischen Dehydrierung und Decarboxylierung zu.

Quecksilber(II)-acetat bewirkt auch bei **9** in DMSO wie in Ethanol so ausgeprägte Decarboxylierung, daß das Oxazinon **11** nur noch in Spuren entsteht.

Mit Quecksilber(II)-chlorid, -nitrat und -oxid werden hauptsächlich quecksilberhaltige, schwerlösliche Produkte gebildet, bei denen es sich um kernmercurierte Derivate oder Quecksilbersalze der Nitrobenzoesäuren handeln könnte. Wegen ihrer schweren Löslichkeit ließen sich von diesen Produkten keine Kernresonanzspektren aufnehmen. Die Elementaranalysen wiesen nur einen Gehalt von etwa 2o% Kohlenstoff auf, die Massenspektren ergaben reine Quecksilberionen und die Substanzen zeigten ausgeprägte Amalgamreaktionen.

In welcher Weise die Decarboxylierungen durch den Einfluß des Quecksilbers zustande kommen, ist nicht eindeutig zu klären. Eine Anlagerung des Quecksilbersalzes an die Carboxylgruppe liegt nahe, wenn man bedenkt, daß bei **9** das komplexierende Hg(II)-EDTA zum Dehydrierungsprodukt, das weniger

komplexierende Hg(II)-acetat dagegen zum Decarboxylierungsprodukt führt. Offenbar kann das angelagerte Hg(II)-EDTA in **9** zu einem N-mercurierten Komplex - aus dem die Dehydrierung erfolgt - umgelagert oder chelatartig gebunden werden, während im Pyrrolidin-Derivat **8** eine derartige Komplexierung erschwert sein muß.

Die Dehydrierung von Pyrrolidin-Derivaten läuft erfahrungsgemäß immer in geringerer Ausbeute ab als die höherer Homologer, da angulärer Wasserstoff und freies N-Elektronenpaar nicht exakt transplanar angeordnet sind. Dies könnte die Ursache sein, daß die Decarboxylierung schneller abläuft als die Dehydrierung. Andererseits wird durch die Decarboxylierung die der Dehydrierung zur Verfügung stehende Menge an Ausgangsprodukt rasch vermindert. Ob die verzögerte Dehydrierung die Decarboxylierung bewirkt oder ob die Decarboxylierung ursächlich eine Dehydrierung verhindert, ist schwer zu entscheiden.

Tabelle 6:

2-Pyrrolidino-benzoesäure (**2**), Dehydrierungen unter verschiedenen Bedingungen

Lösungsmittel	Bedingungen	Dehydrierungs-produkt **5**	Ausgangs-produkt **2**	Decarboxy-lierungs-produkt **17**	Quecksilber-Abscheidung
Ethanol / H_2O	1h,100°,N_2,8 Ox.-Äquiv.Hg(II)-EDTA	37%	+ +	---	70% von 2 Oxid.-Äquiv.
DMSO / H_2O	1/2h,100°,N_2,8 Ox.-Äquiv.Hg(II)-EDTA	33%	+	---	85% von 2 Oxid.-Äquiv.
Ethanol / H_2O	1h,100°,N_2,8 Ox.-Äquiv.Hg(II)-acetat	(+)	+	+++	128% von 2 Oxid.-Äquiv.

Tabelle 7:

5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**), Dehydrierungen unter verschiedenen Bedingungen

Lösungsmittel Hg-Salz	Bedingungen	Dehydrierungs-produkt **11**	Ausgangs-produkt **9**	Decarboxy-lierungs-produkt **13**	Hg-halt. Produkte	Quecksilber-Abscheidung
Ethanol / H_2O $Hg(II)$-EDTA 8 Ox.-Äquiv.	1h,1oo°,N_2	ca. 5o%	mind. 3o%	---	---	36,5% von 4 Ox.-Äquiv.
DMSO / H_2O $Hg(II)$-EDTA 8 Ox.-Äquiv.	1h,1oo°,N_2	ca. 7o%	(+)	unter 1o%	---	51% von 4 Ox.-Äquiv.
DMSO / H_2O $Hg(OAc)_2$ 8 Ox.-Äquiv.	1/2h,1oo°,N_2	(+)	+ + +	+ + +	+	als Hg(I) ca. 3o% von 4 Ox.-Äquiv.
Ethanol / H_2O $Hg(OAc)_2$ 8 Ox.-Äquiv.	1h,1oo°,N_2	---	+ + +	+ + +	+	---
Ethanol / H_2O $HgCl_2$ 8 Ox.-Äquiv.	1h,1oo°,N_2	---	+ + +	(+)	+	(+)
DMSO / H_2O HgO 8 Ox.-Äquiv.	1h,1oo°,N_2 rühren	---	+	(+)	+ + +	---
DMSO / H_2O $Hg(OAc)_2$ 8 Ox.-Äquiv.	1h,1oo°,N_2 rühren	---	---	(+)	+ + +	---

5. Strukturensicherung für die Dehydrierungsprodukte der Benzoesäure-Derivate

5.1. Unabhängige Synthesen

5.1.1. Oxazinone durch Mangan(IV)-oxid - Oxidation

Sowohl die nitrierten als auch die nicht nitrierten Oxazinone waren nach einem einfachen Verfahren von Meth-Cohn[19)23)] zugänglich. Danach wurden die Säuren durch Rühren mit der 1ofachen Gewichtsmenge an aktivem Mangan(IV)-oxid in apolaren Lösungsmitteln wie Chloroform bei Raumtemperatur cyclisiert. Die Umsetzungsraten lagen in der Größenordnung von 5o %, so daß zur Aufarbeitung erneut Säulentrennungen erforderlich waren.

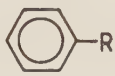
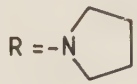
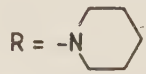
5.1.2. 1-Phenylamine

Die beobachtete Decarboxylierungsneigung der 2-tert.Aminobenzoesäuren ergab eine einfache Darstellungsmöglichkeit für 1-Phenylpyrrolidin (**17**) aus 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (**2**) durch Erhitzen auf 22o°. Dabei konnte **17** direkt im Vakuum abdestilliert werden.

1-Phenylpiperidin (**18**) wurde durch Cyclisierung aus Anilin und 1,5-Dibrompentan nach von Braun[24)] gewonnen.

23) O.Meth-Cohn und H.Suschitzky, Chem. Ind. 1969, 443.
24) J.von Braun, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 3212 (19o4).

Tabelle 8: 1-Phenylamine

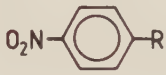
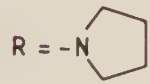
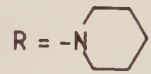
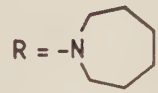
	Nr.	Ausbeute	Sdp.[Torr] Sdp.Lit.)	n_D^o n_D^oLit.)
	17	65 %	90^o[o,3] 120^o[13][21)]	$n_D^{20^o}$ 1,582o $n_D^{20^o}$ 1,5821[21)]
	18	4o %	141-143°[25] 118°[1o][21)]	$n_D^{19^o}$ 1,562o $n_D^{19^o}$ 1,5619[25)]

5.1.3. 1-(4-Nitrophenyl)-amine

Die 1-(4-Nitrophenyl)-amine wurden analog den 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren aus 1-Chlor-4-nitrobenzol und den sekundären Aminen durch Erhitzen unter Rückfluß hergestellt[26)].

25) R.Paul, Bull. Soc. Chim. Fr. 53, 1489 (1933).
26) E.Lellmann und W.Geller, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 2281 (1888).

Tabelle 9: 1-(4-Nitrophenyl)-amine

	Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	Lit. Schmp. [°C]
	15	76 %	167-168,5	166-168[21)]
	13	35 %	1o3,5	1o2-1o3[21)]
	14	42 %	71	74- 76[22)]

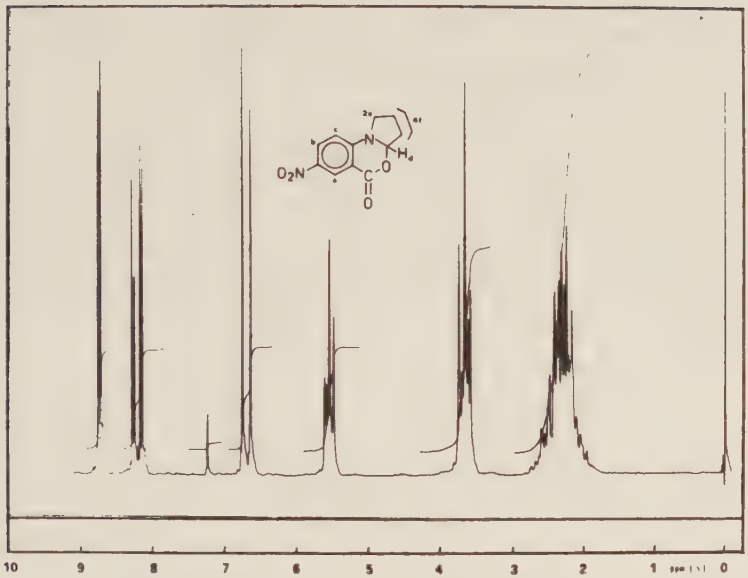
5.2. Spektroskopische Strukturanalyse

5.2.1. NMR-Spektroskopie

5.2.1.1. Benzoesäuren und Oxazinone

Das wesentliche NMR-spektroskopische Merkmal der Benzoesäure-Derivate ist das mit D_2O austauschbare saure Proton der Carboxylgruppe, das die tricyclischen Dehydrierungsprodukte der Benzoesäure-Derivate - die Oxazinone - nicht mehr aufweisen. Diese unterscheiden sich außerdem von den Ausgangssäuren durch die Tieffeldverschiebung des Protons an der Verknüpfungsstelle der heterocyclischen Ringe. Während die dem Stickstoff benachbarten Protonen der tertiären Aminringe in den Säuren bei 3,o - 3,4 ppm liegen, ist das anguläre Proton der Oxazinone wegen der hinzukommenden Entschirmung durch den Sauerstoff in den Bereich um 5 ppm verschoben. Die genauen Werte sind in den Tabellen 2 und 4 aufgeführt.
Exemplarisch sei hier das Spektrum von **16** interpretiert:
Das aromatische Proton H_a ist durch Anisotropieeffekt der benachbarten Carbonylgruppe zu tiefem Feld verschoben und erscheint durch m-Kopplung mit H_b bei 8,8o ppm als Dublett (J_m = 2,6 Hz).

Abb. 1: NMR-Spektrum von **16** in $CDCl_3$

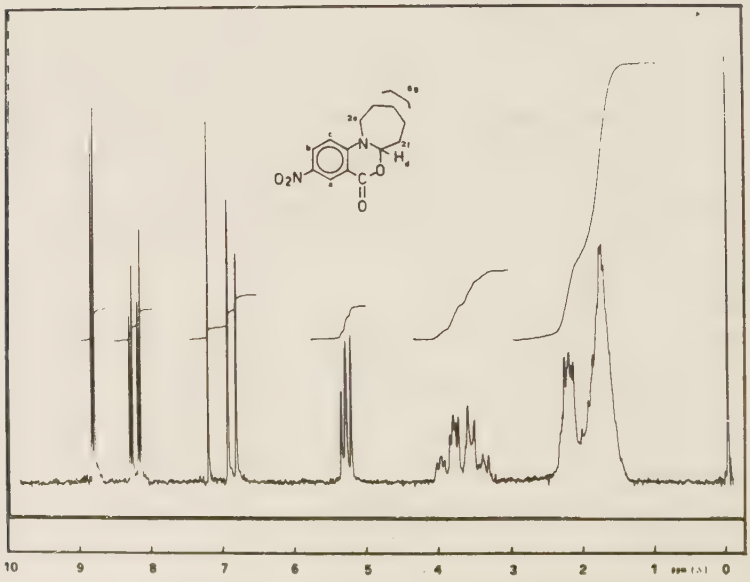


Das aromatische Proton H_b wird durch eine m-Kopplung mit H_a und eine o-Kopplung mit H_c zu einem Doppeldublett (J_o = 9,2 Hz) aufgespalten und liegt bei 8,26 ppm. Das aromatische Proton H_c koppelt mit dem orthoständigen Proton H_b zu einem Dublett bei 6,74 ppm. Die p-Kopplungen sind unter der Auflösungsgrenze.

Der anguläre Wasserstoff H_d wird durch die beiden benachbarten magnetisch nicht äquivalenten H_f und eine long-range-Kopplung zum Multiplett aufgespalten. Durch die Nachbarschaft von Stickstoff und Sauerstoff ist er mit seiner Resonanzlage bei 5,58 ppm weit tieffeldverschoben.

Die beiden dem Stickstoff benachbarten aliphatischen H_e kommen bei 3,67 ppm als Multiplett zur Resonanz.
Bei den homologen Verbindungen **6** und **11** mit ankondensiertem Piperidinring zeigen die dem Stickstoff benachbarten Protonen bedeutend größere Nichtäquivalenz als bei **16**. Das äquatorial stehende Proton gerät dann in den Anisotropiebereich des Stickstoffs, so daß es um o,7-o,9 ppm gegenüber dem axialen Proton zu tieferem Feld verschoben ist. Dabei zeigt das äquatoriale Proton grobe Dublett-, das axiale grobe Triplettstruktur.

Abb. 2: NMR-Spektrum von **12** in $CDCl_3$



Das Multiplett für die 4 aliphatischen H_f liegt als breites Signal zwischen 1,9 und 2,6 ppm. Bei den Homologen mit ankondensiertem 7er-Ring ist das Signal deutlich in 2 Teilsignale mit der Intensität 2 und 6 Protonen gegliedert.

Bei der chromatographischen Aufreinigung des Oxazinons **12** zeigten sich bei dünnschichtchromatographischer Kontrolle immer zwei Flecke, die zunächst eine leicht zersetzliche Substanz vermuten ließen. Erste NMR-Spektren bewiesen jedoch, daß es sich um eine einheitliche Substanz handelte, der anhand der oben angegebenen Charakteristika die Lactonstruktur **12** zugeordnet werden konnte. Durch Zugabe von je ein bis zwei Tropfen Triethylamin und D_2O zur NMR-Probe in DMSO-d_6 konnte eine langsame Umwandlung in eine andere Struktur beobachtet werden, die sich bis zur Einstellung eines Gleichgewichts partiell aus der Lactonstruktur entwickelte. Zugabe von Triethylamin allein bewirkte keine Veränderung.
Da die Signale des Triethylamins den Bereich aliphatischer Protonen zum Teil überdecken, wurden Spektren in Pyridin-d_5 aufgenommen, die ebenso nach H_2O- bzw. D_2O-Zugabe und einer Wartezeit von einem bis sechs Tagen eine langsam zunehmende Umwandlung zeigten. Eine Woche nach D_2O-Zugabe war nur noch etwa 1o % der Lactonstruktur sichtbar, während Pyridin allein keine Veränderung oder Gleichgewichtseinstellung bewirkte.

Abb. 3: NMR-Spektrum von **12** in Pyridin-d_6

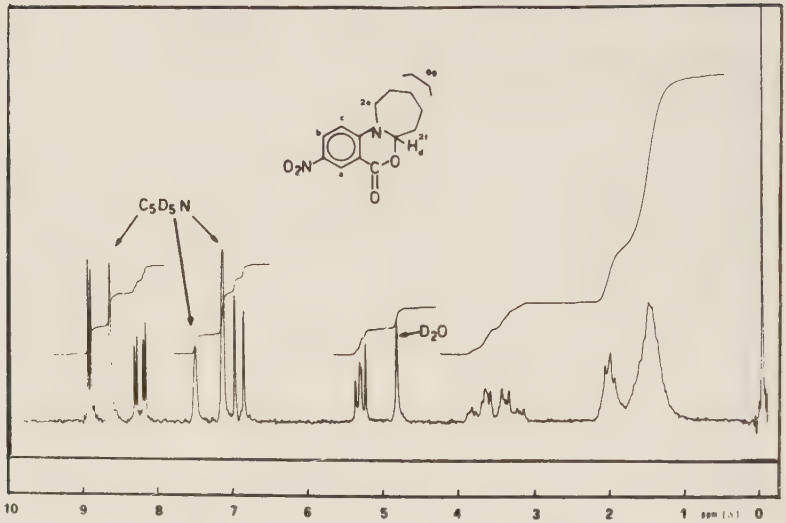


Abb. 4: NMR-Spektrum von **12** in Pyridin-d_6,
3 Stunden nach Zugabe von 2 Tropfen D_2O

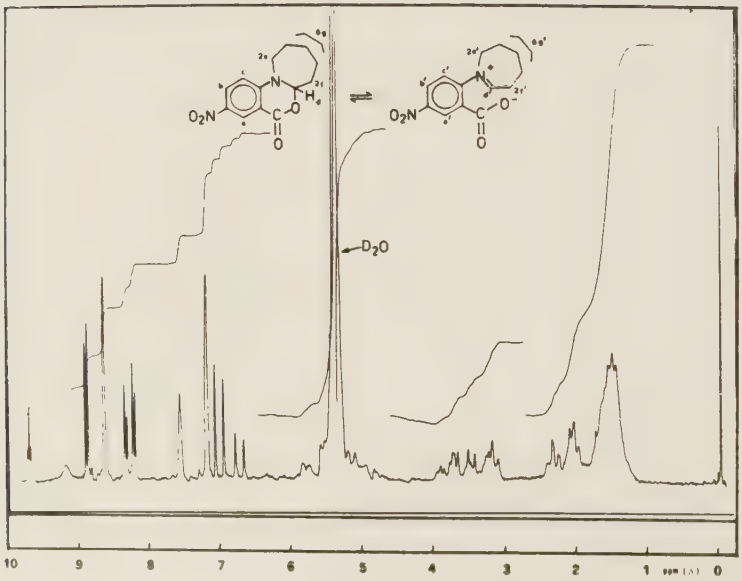


Abb. 5: NMR-Spektrum von **12** in Pyridin-d_6, 24 Stunden nach Zugabe von 2 Tropfen D_2O

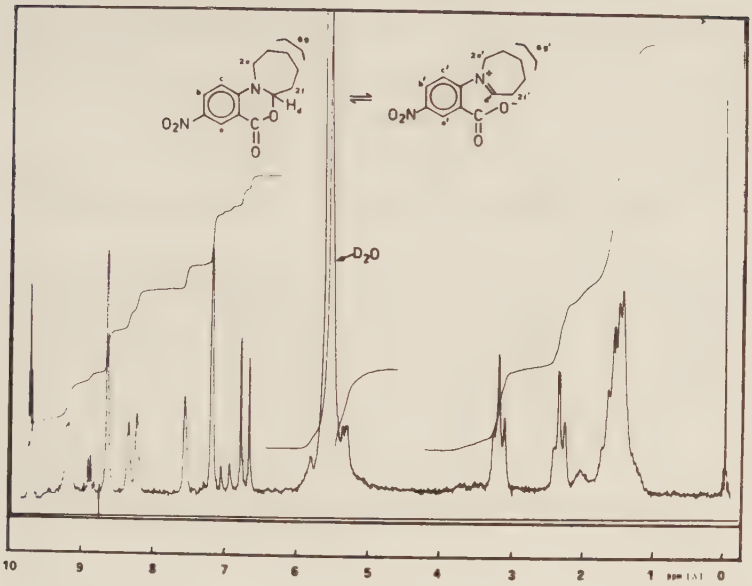
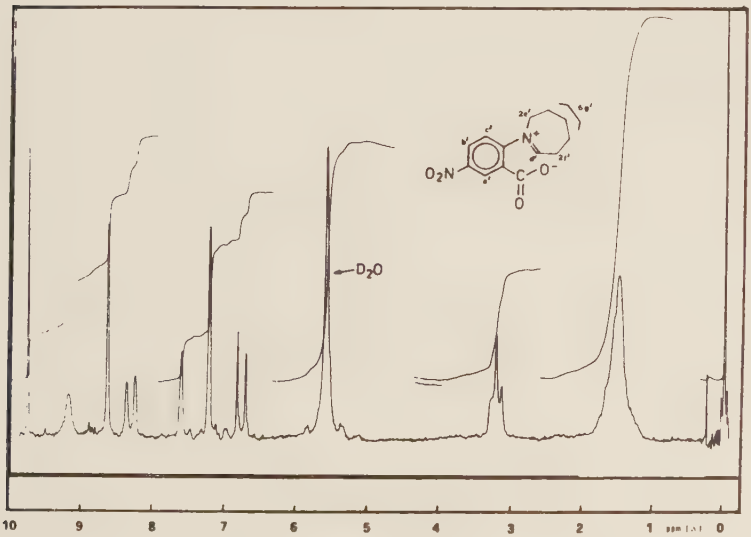


Abb. 6: NMR-Spektrum von **12** in Pyridin-d_6, 7 Tage nach Zugabe von 2 Tropfen D_2O



Sowohl saure als auch alkalische Katalyse führten unter Öffnung des Oxazinonrings zu einer Iminiumstruktur, wie sie als bisher nicht faßbare Zwischenstufe der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von Methylengruppen postuliert wird.
Die Zuordnung der Protonen zur Lactonstruktur **12** erfolgt in gleicher Weise wie es beim Homologen oben beschrieben wurde.

Bei der Iminiumstruktur **12a** bleibt die Aufspaltung der aromatischen Protonen erhalten. H_a' ist nach 9,23 ppm zu tieferem Feld, H_c' ist nach 6,82 ppm zu etwas höherem Feld verschoben, H_b' bleibt mit 8,34 ppm etwa gleich. H_d' hat als Iminiumproton mit 9,81 ppm eine charakteristische Tieffeldlage, wie sie auch von Leonard[27] und Gerloff[16] für Iminiumprotonen angegeben wird. Das Signal erscheint als Triplett, das sich nach D_2O-Austausch der beiden H_f'-Protonen zum Singlett vereinfacht. Ein Signal in der Resonanzlage des H_d der Lactonstruktur fehlt.
Die beiden H_f'-Protonen sind sehr langsam mit Deuteriumoxid austauschbar. Sie liegen gegenüber den H_f-Protonen um o,8 ppm zu tieferem Feld verschoben bei 2,85 ppm als Multiplett.
Die beiden dem Stickstoff benachbarten Protonen H_e' liegen bei dem jetzt vorliegenden quartären Stickstoff bei höherem Feld (3,24 ppm).
Die Lage der 6 aliphatischen Protonen H_g' ist gegenüber der der H_g-Protonen in der Lactonstruktur nicht verändert. Die

27) N.J.Leonard, J. Org. Chem. 28, 3o31 (1963).

chemische Verschiebung von $H_{d'}$, die Austauschbarkeit von $H_{f'}$ und die Hochfeldverschiebung von $H_{e'}$ sind eindeutig strukturbeweisend.

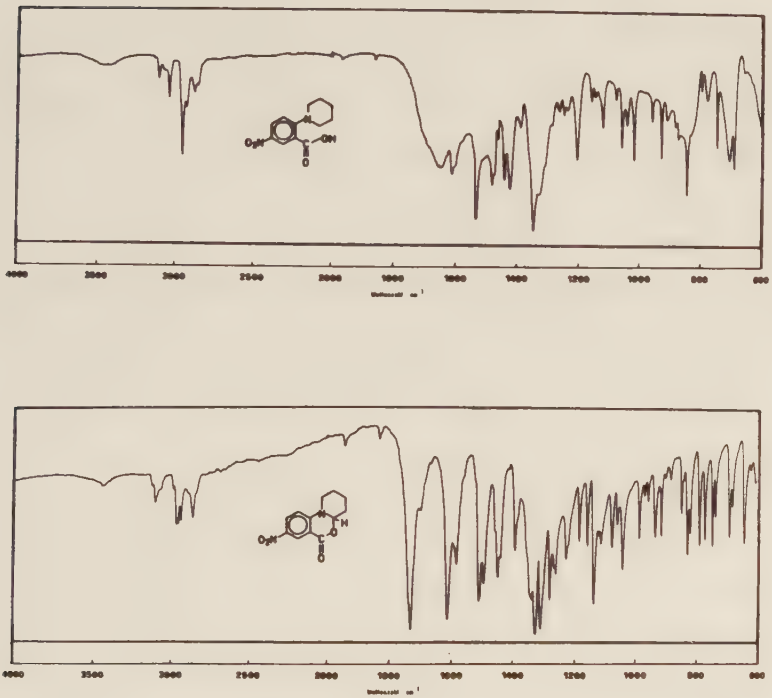
5.2.1.3. 1-Phenylamine und 1-(4-Nitrophenyl)-amine

Die fünf aromatischen Protonen der 1-Phenylamine sind in einem AA'BB'C-Kopplungssystem in zwei Gruppen von 2 und 3 Protonen aufgespalten. Die 3 Protonen liegen beim 1-Phenylpyrrolidin (**17**) bei 6,6 ppm und sind damit um ca. o,2 ppm stärker abgeschirmt als im 1-Phenylpiperidin (**18**). Die dem Stickstoff näher liegenden beiden Protonen liegen in **17** bei 7,2 ppm, in **18** bei 7,1 ppm.
Die Protonen der N-Heterocyclen erscheinen als jeweils zwei Multipletts im erwarteten Bereich.
Die 1-(4-Nitrophenyl)-amine zeigen ihre 4 aromatischen Protonen in Form eines AA'BB'-Systems als zwei Doppeldubletts für jeweils 2 Protonen. Die Kopplungskonstanten liegen mit I_m = 2,1 Hz und I_o = 9,5 Hz im üblichen Bereich für meta- bzw. ortho-Kopplungen.
Die 1-Phenylamine und ihre para-Nitroprodukte unterscheiden sich als Decarboxylierungsprodukte der entsprechenden Benzoesäure-Derivate durch die Abwesenheit des austauschbaren Carboxylprotons und den Mehrbesitz eines aromatischen Protons, welches das aromatische Kopplungssystem in charakteristischer Weise verändert.

5.2.2. IR-Spektroskopie

Bei den Benzoesäure- und Oxazinon-Derivaten war die C=O-Valenzschwingung ein Indikator für die Bindungsverhältnisse der Carbonylfunktion (vgl. Tab. 1-4). Während die C=O-Banden der freien Carboxylgruppen in der Regel breit sind und unter 17oo cm^{-1} liegen (Ausnahme: 5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzoesäure (**10**) mit 17o3 cm^{-1}), erscheinen die Carbonylschwingungen der Oxazinone als scharfe Banden zwischen 171o und 173o cm^{-1}. Diese Lage entspricht den lactonartigen Bindungsverhältnissen, was auch der Vergleich mit den Methylestern **22** und **23** zeigt, deren C=O-Valenz bei 1712-1713 cm^{-1} liegt. Die Carbonylbande in Lactamen, wie sie als Produkte doppelter Dehydrierung hätten gebildet werden können, wäre im Bereich 16oo-167o cm^{-1} zu erwarten; z.B. zeigt das Lactam **20** die C=O-Valenz bei 1632 cm^{-1}. Die OH-Valenzschwingung ist bei allen Benzoesäure-Derivaten wenig ausgeprägt; sie erscheint zwischen 355o und 33oo cm^{-1} als breite flache Bande.

Abb. 7: Gegenüberstellung der IR-Spektren von 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (9) und 8-Nitro-perhydro-pyrido[1,2-b]benz-1,3-oxazin-6-on (11)



Die Streckschwingungen der aromatischen Nitrogruppe, für die Erwartungsbereiche von 1560-1490 cm^{-1} (asym.) und 1360-1310 cm^{-1} (sym.) angenommen werden, zeigen bei den verschiedenen Derivaten unterschiedliche Absorptionslagen und sind nicht eindeutig von den C=C-Valenzschwingungen des Aromaten, den C-N- und

den Gerüstschwingungen zu unterscheiden.

Vom Oxazinon **11** wurden auch IR-Spektren in Chloroformlösung aufgenommen, um Aufschluß über die Ringverknüpfung der Oxazinone, die für die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von mechanistischem Interesse ist, zu erhalten. Nach Bohlmann[28] treten nämlich in Aminbicyclen mit Brückenstickstoff im Bereich von 2800-2700 cm^{-1} Absorptionsbanden auf, wenn mindestens zwei Wasserstoffatome an α-C-Atomen transplanar zum freien Stickstoffelektronenpaar angeordnet sind. Dieses ist aber nur in der trans-Form des Oxazinons **11** (vgl. S. 71) der Fall. Obwohl diese sog. "Bohlmann-Banden" allgemein zur Unterscheidung von cis- und trans-verknüpften Aminbicyclen herangezogen werden, so könnte in diesem Falle ihre Anwesenheit zwar als Beweis für eine trans-Konformation angesehen werden, ihre Abwesenheit aber dennoch nicht beweisend für eine cis-Konformation sein, da bereits bei Alkylierung der α-Kohlenstoffe die Banden völlig verschwinden können.

Wiewiorowski und Mitarbeiter[29] beschrieben Zusammenhänge zwischen der Anzahl der trans-Wasserstoffe und der Anzahl und Intensität der Bohlmann-Banden im erweiterten Bereich von 2840-2600 cm^{-1}. Beim Oxazinon **11** konnten keine Banden im Bereich zwischen 2800 und 2700 cm^{-1} erkannt werden, womit ein Rückschluß auf die Konformation nicht möglich war.

28) F.Bohlmann, Chem. Ber. 91, 2157 (1958).

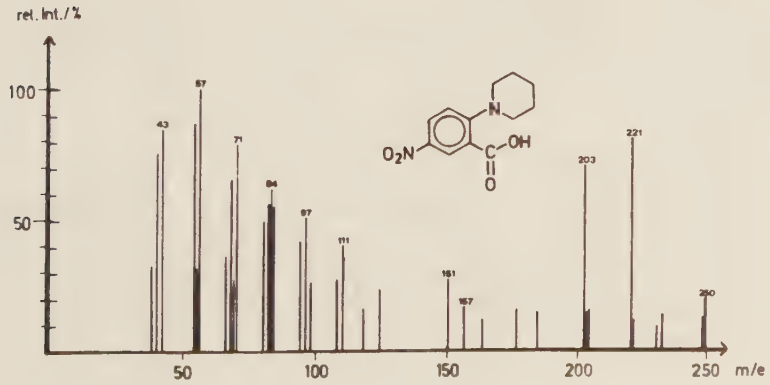
29) J.Skolik, P.J.Krüger und M.Wiewiorowski, Tetrahedron 24, 5439 (1968).

5.2.3. Massenspektroskopie

Von den zur Dehydrierung eingesetzten Benzoesäure-Derivaten sowie von den Hauptprodukten der Dehydrierung wurden Massenspektren angefertigt.

Der beobachtete Verlust von zwei Masseneinheiten im Molekülion der Oxazinone verglichen mit den Benzoesäure-Derivaten bestätigte in allen Fällen die einfache Dehydrierung unter Entzug von zwei Elektronen. Sowohl die nitrierten als auch die nicht nitrierten 2-tert.Amino-benzoesäuren werden im Elektronenstrom hauptsächlich am Aminheterocyclus durch α-Spaltung angegriffen, wonach bei den Pyrrolidinen $M^{\ddagger}$-28, bei den Piperidinen $M^{\ddagger}$-29 und bei den Perhydroazepinen $M^{\ddagger}$-29 und $M^{\ddagger}$-43 als Fragment-Ionen auftreten (vgl. Fragmentierungsschemata 1 und 2).

Abb. 8: Massenspektrum von 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (9)



Dieses Verhalten entspricht den Literaturangaben für die entsprechenden sekundären Amine Pyrrolidin[30] und Piperidin[31].

In geringem Ausmaß ist bei den Benzoesäure-Derivaten ein Abbau durch Decarboxylierung zu beobachten, der zu den Fragment-Ionen $M^{\dagger}$-45, $M^{\dagger}$-46 und $M^{\dagger}$-47 führt.

30) H.Kienitz, Massenspektrometrie, Verlag Chemie, Weinheim, 1968, 448.

31) G.Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim, 1966, 117.

Fragmentierungsschema 1: 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (9)

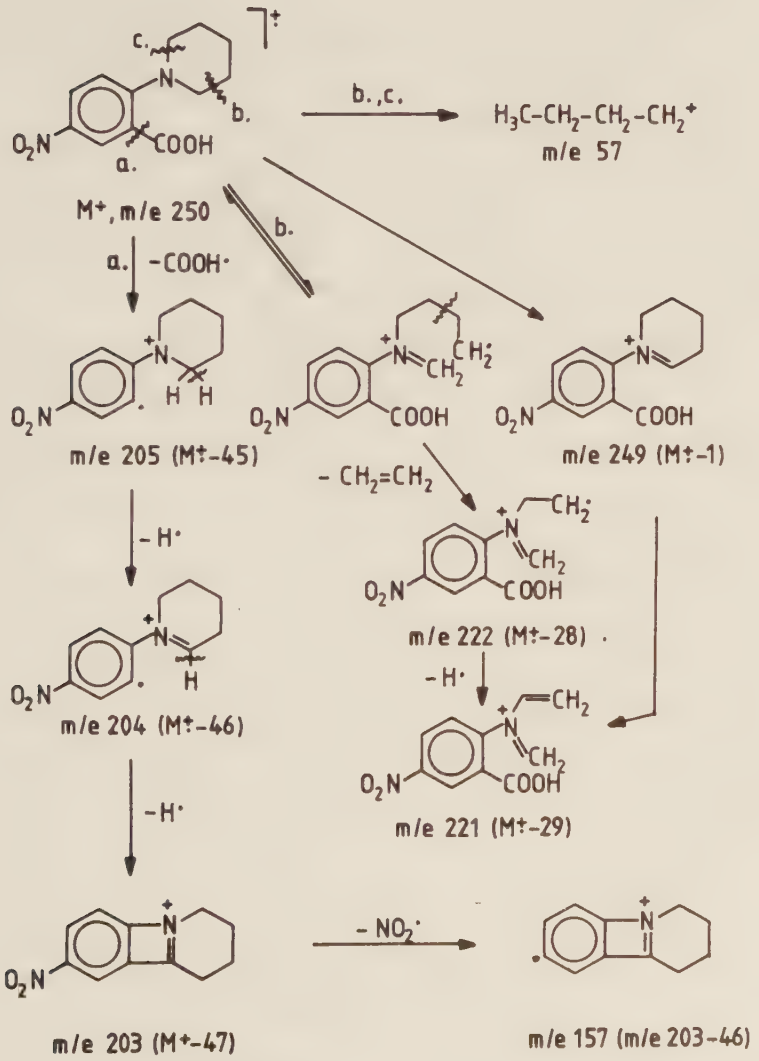
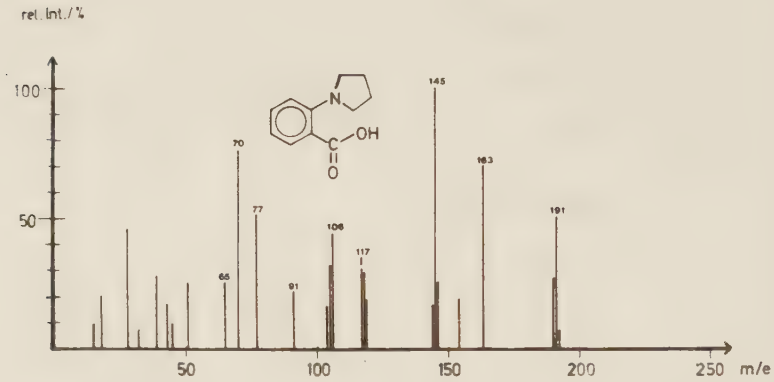


Abb. 9: Massenspektrum von 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (**2**)



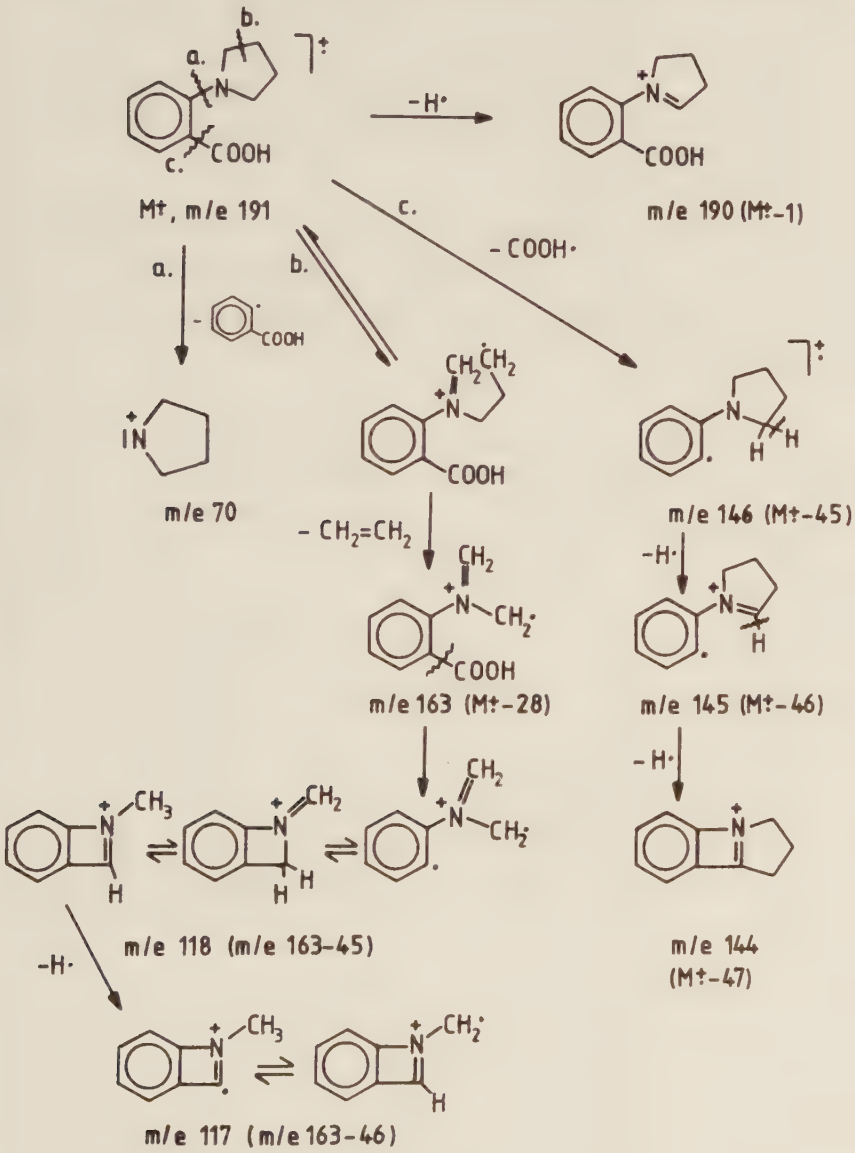
Bei den Pyrrolidin-Derivaten hat der Peak $M^{\ddagger}$-46 die größte Intensität; in 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (**2**) ist er sogar Basispeak.

Bei den Piperidin-Derivaten ist das Fragment-Ion $M^{\ddagger}$-47 sehr viel stabiler als $M^{\ddagger}$-46.

Bei den Perhydroazepinyl-benzoesäuren tritt der Abbauweg der Decarboxylierung kaum auf. Hier führt der Abbau des Aminheterocyclus zum Basispeak $M^{\ddagger}$-43. Die Molekülionenpeaks haben bei den Benzoesäure-Derivaten immer relativ geringe Intensität.

Im Gegensatz zu den Benzoesäure-Derivaten sind die Molekülionen der Oxazinone sehr viel stabiler. Entweder bildet das Molekülion den Basispeak oder das Fragment-Ion $M^{\ddagger}$-44, das durch Eliminierung von CO_2 entsteht.

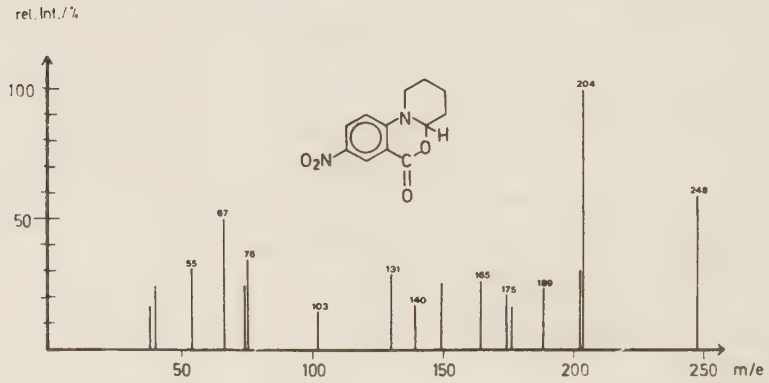
Fragmentierungsschema 2: 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (2)



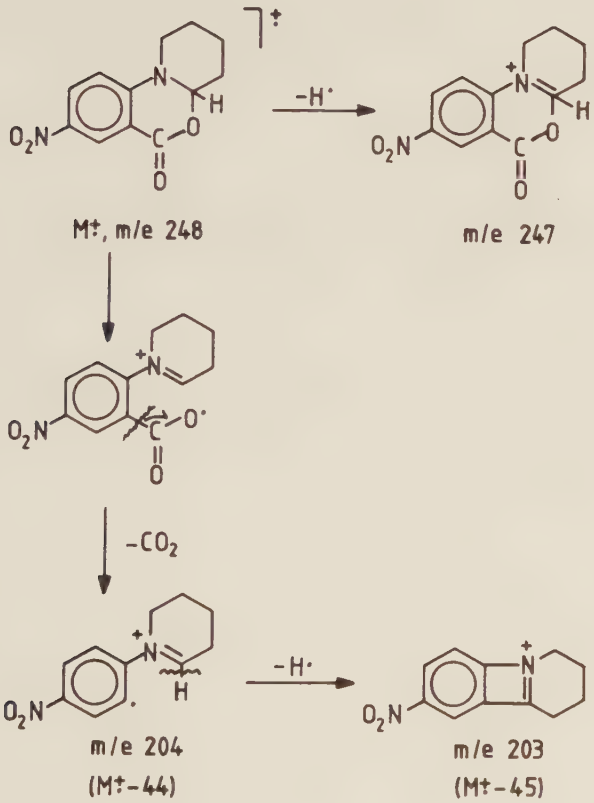
Dieses für die Oxazinone charakteristische Fragment-Ion kann sich durch weitere Abgabe eines Wasserstoffradikals zum tricyclischen Fragment-Ion $M^{+}-45$ stabilisieren. Die Oxazinone weisen nicht die typische Fragmentierung beginnend an den Aminheterocyclen auf, wie sie bei den Benzoesäure-Derivaten beschrieben wurde.

Die aromatische Nitrogruppe bleibt sowohl bei den Benzoesäure- als auch bei den Oxazinon-Derivaten weitgehend unangegriffen, bzw. wird erst nach den genannten Fragmentierungsschritten abgespalten.

Abb. 1o: Massenspektrum des Oxazinons **11**

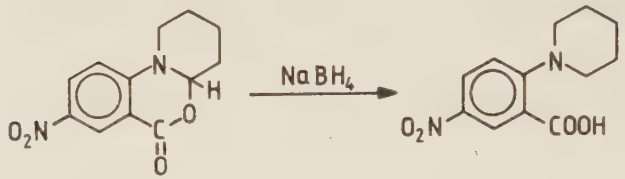


Fragmentierungsschema 3: Oxazinon 11



5.3. Natriumborhydrid-Reduktion des Oxazinons 11

Zur weiteren Strukturbestätigung wurde das Oxazinon **11** der $NaBH_4$-Reduktion unterworfen, wodurch es als acyliertes N-O-Acetal zur Carbonsäure **9** reduziert werden müßte:



11 **9**

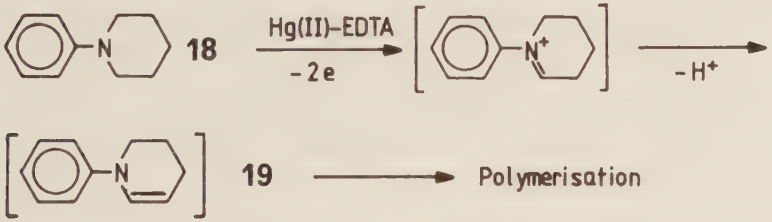
Die Reaktion wurde mit der 1ofachen molaren Menge an Natriumborhydrid in Methanol vorgenommen.

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches zeigte zahlreiche Substanzen. Das Hauptprodukt war 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**), deren Struktur nach Isolierung aus dem Gemisch durch Säulenchromatographie mittels IR-Spektren-Vergleich mit dem zur Dehydrierung verwendeten Material gesichert wurde. Die Ausbeute an **9** betrug 35 %; Oxazinon **11** war im Reaktionsgemisch nicht mehr enthalten.

6. Ergänzende Versuche zur Dehydrierung von Benzoesäure-Derivaten

6.1. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 1-Phenylamine 17 und 18

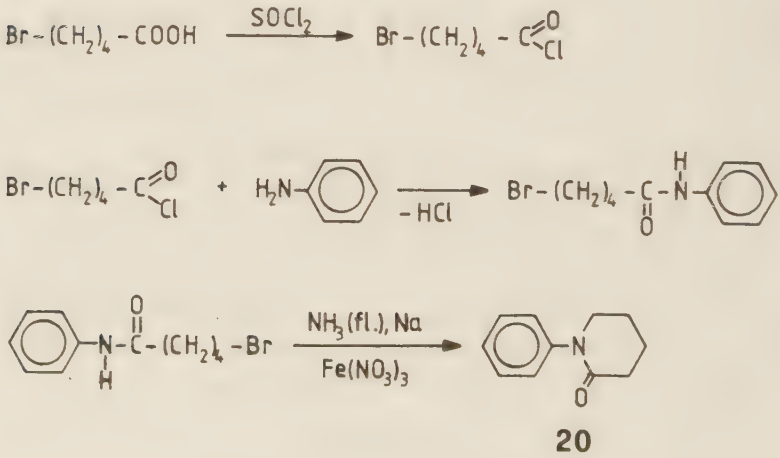
Um den Einfluß und die Art der Beteiligung der Carboxylgruppe an der Bildung von Oxazinonen bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung aufzuklären, mußte untersucht werden, wie sich die entsprechenden Verbindungen ohne Carboxylgruppe bei der Dehydrierung verhalten.



Die Dehydrierung von 1-Phenylpiperidin (**18**) ergab eine Hg-Abscheidung von 64 % berechnet auf 4 Oxidations-Äquivalente. Es gelang nicht, aus dem aus vielen Verbindungen bestehenden zähöligen Reaktionsgemisch ein einheitliches Produkt zu isolieren. Zum gleichen Ergebnis war Gerloff[16] bei der Dehydrierung von Phenylpiperidinen mit nicht zur Nachbargruppenbeteiligung befähigten ortho-Substituenten gekommen. Unter recht hohen Quecksilberabscheidungen waren auch dort nur Polymerprodukte entstanden. Die hohe Quecksilberabscheidung legte nahe, daß eine Amindehydrierung zur Iminiumstufe abgelaufen sein müßte, die aus Mangel an anderen Stabilisierungs-

möglichkeiten über Enamine zu deren Polymerisationsprodukten geführt hatte. Um auszuschließen, daß bei der Dehydrierung solcher Substanzen ohne Nachbargruppe auf unspezifischem Wege in nennenswerten Mengen Lactam entsteht, sollte das bei der Dehydrierung von 1-Phenylpiperidin (**18**) entstandene Reaktionsgemisch dünnschicht- und gaschromatographisch mit authentischem 1-Phenylpiperidon-(2) (**20**) verglichen werden.

Nach vergeblichen Versuchen **20** durch Oxidation von **18** mit Chromsäure, Kaliumpermanganat oder Braunstein herzustellen, wurde folgender Weg beschritten:



Aus 5-Bromvaleriansäure wurde mit Thionylchlorid das Säurechlorid gebildet und dieses nach Manhas und Jeng[32] mit

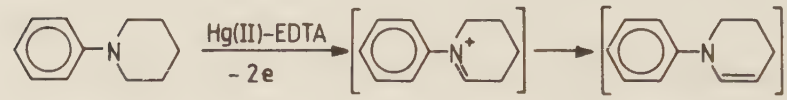
32) M.S.Manhas und St.J.Jeng, J. Org. Chem. 32, 1246 (1967).

Anilin zu 1-Phenyl-5-brom-valerylamid umgesetzt. Die anschließende Cyclisierung[32] erfolgte mit elementarem Natrium in flüssigem Ammoniak und Eisen(III)-nitrat-Katalyse. Das Lactam **20** zeigte den Literatur-Schmelzpunkt und entsprach den spektroskopischen Erwartungen.

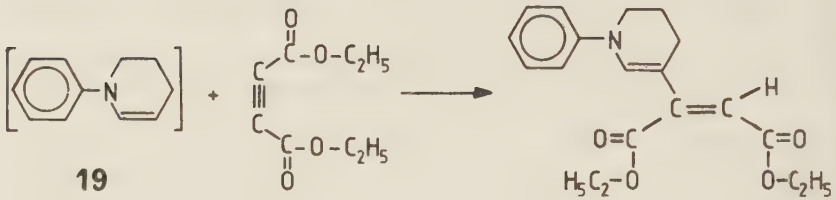
Eingehende DC-Untersuchungen des Dehydrierungsansatzes von **18** im Vergleich mit 1-Phenyl-piperidon-(2) (**20**) ergaben keine übereinstimmenden Rf-Werte.
Hochdruckflüssigkeitschromatographische Trennungen lieferten keine identischen Retentionszeiten.
Das Gaschromatogramm des Reaktionsgemisches zeigte zwar eine in geringer Konzentration enthaltene Substanz gleicher Retentionszeit, doch konnte die Kombination von Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC-MS) dafür keine übereinstimmende Massenzahl ermitteln. Damit ist sehr wahrscheinlich gemacht worden, daß ein Lactam nicht unspezifisch ohne die Beteiligung einer Nachbargruppe bei der Dehydrierung entsteht.
Berchtold und Uhlig[33] fanden im Acetylendicarbonsäuredimethylester ein Reagenz, das Enamine in einer Cycloaddition an die polarisierte Dreifachbindung des Esters zu binden vermag. Der zunächst gebildete Cyclobutenring führt durch Aufspaltung zu Ringerweiterung. Möhrle und Gerloff[16] gelang es in einzelnen Fällen, dieses Verfahren zum Abfangen von Enaminen zu

33) G.A.Berchtold und G.F.Uhlig, J. Org. Chem. 28, 1459 (1963).

benutzen, wobei der Ester von vornherein in doppelter molarer Menge dem Dehydrierungsansatz zugesetzt wird.



18 19



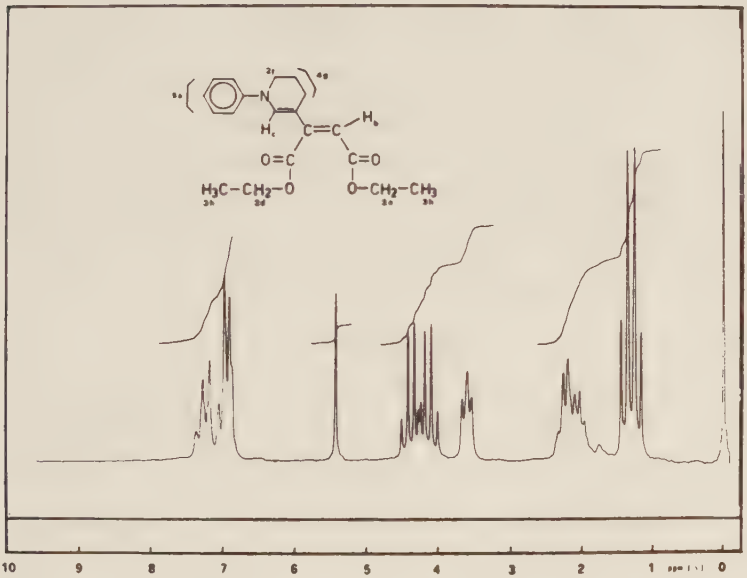
19 21

Mit 1-Phenylpiperidin (**18**) setzten wir erstmals ein unsubstituiertes Phenylamin zur Dehydrierung mit Acetylendicarbonsäurediethylester ein. Die Cycloaddition an das intermediär gebildete Sechsring-Enamin **19** führte dabei nicht in einer Ringerweiterung zum Achtringsystem, sondern zur Ausbildung des Maleinsäure-Derivats **21**. Ein entsprechendes Anlagerungsprodukt hatte Gerloff auch aus 1-(2-Methyl-phenyl)-piperidin erhalten.

Das Additionsprodukt **21** wurde in 14proz. Ausbeute gewonnen, nachdem es von zahlreichen Nebenprodukten durch Säulenchromatographie abgetrennt und durch Kristallisation aus Cyclohexan gereinigt worden war. Die Quecksilberabscheidung von

52,8 % berechnet auf 4 Oxidations-Äquivalente läßt auf eine vollständige Umsetzung zur Enaminstufe schließen, da ein Blindversuch mit Acetylendicarbonsäurediethylester allein nur minimale Quecksilberabscheidung ergab.

Abb. 11: NMR-Spektrum von **21** in $CDCl_3$



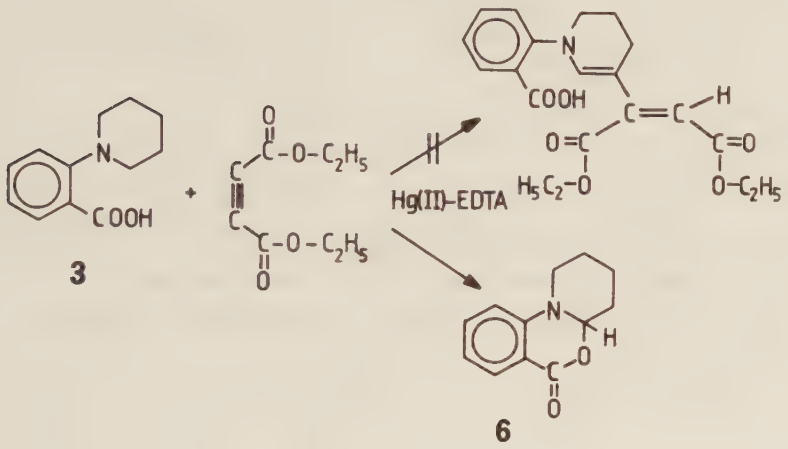
Die Struktur von **21** wird durch das NMR-Spektrum bestätigt:

Die Integration des Multipletts im aromatischen Bereich bei 7,15 ppm zeigt sechs Protonen an. Neben den fünf aromatischen Protonen H_a wird nämlich in diesem tiefen Feld auch das einzelne Proton H_b am C^3 der Maleinsäure gefunden, da es aufgrund der Konjugation von zwei Doppelbindungen und zwei Carboxylfunktionen sehr entschirmt ist. Auch das Enamin-Proton H_c

ist stark paramagnetisch verschoben und wird als Singlett bei 5,46 ppm abgebildet. Die beiden Ethylgruppen des Maleinsäureesters sind nicht magnetisch äquivalent, so daß die Methylenprotonen H_d um o,23 ppm tiefer zur Resonanz kommen als die beiden H_e (4,4o bzw. 4,17 ppm). Die Signale sind deutlich als zwei sich geringfügig überlappende Quadrupletts zu erkennen, welche durch Kopplung mit den benachbarten Methylgruppen entstehen. Die erwartete Triplettaufspaltung der Methylgruppen ist nicht zu beobachten, da diese ebenfalls nicht völlig magnetisch äquivalent sind. Durch die Verschiebungsdifferenz von 8,1 Hz, was etwa der Hälfte der großen Kopplungskonstanten mit 14,2 Hz entspricht, werden die beiden Tripletts überlagert und wie ein Quadruplett abgebildet. Ihre Verschiebung beträgt 1,36 bzw. 1,26 ppm. Das Multiplett mit grober Triplettstruktur bei 3,61 ppm ist den beiden dem Stickstoff benachbarten Methylenprotonen H_f zuzuordnen. Die restlichen vier Protonen des dehydrierten Piperidinrings erscheinen als breites Multiplett mit Zentrum bei 2,17 ppm. Beweisend für die Struktur ist die tiefe Resonanzlage der Kerne H_b und H_c.

Die Dehydrierung von 1-Phenylpyrrolidin (**17**) mit Acetylendicarbonsäurediethylester lieferte keine dem Anlagerungsprodukt **21** homologe Verbindung, sondern ein Polymerengemisch. Obwohl **17** völlig umgesetzt war, wurden nur 33,5 % Quecksilber abgeschieden (ber. auf 4 Oxid-Äquiv.).

Setzt man 2-Piperidino-benzoesäure (**3**) mit Acetylendicarbonsäurediethylester zur Dehydrierung ein, so läßt sich auch hier kein Anlagerungsprodukt identifizieren:



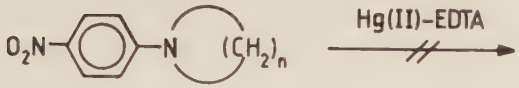
Bemerkenswert ist, daß hierbei nur 16 % von 4 Oxidations-Äquivalenten an elementarem Quecksilber abgeschieden wurden, während ohne Zusatz des Esters 33 % gefunden wurden.
Die größte Menge der Ausgangssäure **3** blieb unumgesetzt, das Hauptprodukt ist das Oxazinon **6**. Säure **3** und Oxazinon **6** wurden gemeinsam als Perchlorate von den Nebenprodukten abgetrennt. UV-photometrische Bestimmungen ergaben, daß etwa 11 % Oxazinon neben fast 75 % Säure vorlag. Daraus geht hervor, daß der größte Anteil der durch Dehydrierung entstehenden Iminiumzwischenstufe zum Oxazinon stabilisiert wird, obwohl ein Reaktionspartner zur Verfügung steht, der in einer Konkurrenzreaktion eine Enaminzwischenstufe stabilisieren kann.

Die intramolekulare Reaktion mit der Nachbargruppe läuft also bevorzugt ab.

Die 2-tert.Amino-benzoesäuren zeigen durchaus eine gewisse Neigung, durch Oxidation in die lactonartigen Oxazinone überzugehen.

So wurde zum Beispiel beobachtet, daß Lösungen von 2-tert.Amino-benzoesäuren in Chloroform, Aceton oder Alkoholen nach mehrtägigem Stehen in geringen Mengen auch Oxazinone enthalten. Versuche, durch Sauerstoffbegasung, UV-Belichtung oder Stehenlassen an Licht und Luft über längere Zeit größere Ausbeuten an Oxazinonen zu erhalten, waren erfolglos. Es bildeten sich immer nur nicht isolierbare Spuren.

6.2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 1-(4-Nitrophenyl)-amine



13 n = 5

Exemplarisch wurde 1-(4-Nitrophenyl)-piperidin (**13**) dehydriert. Es wurden nur 4 % von 4 Oxidations-Äquivalenten an Quecksilber abgeschieden und mehr als 95 % der eingesetzten Substanz zurückgewonnen. Die Erhöhung der Reaktionszeit erbrachte zwar eine Verstärkung der abgeschiedenen Quecksilbermenge auf 19 % von 4 Oxidations-Äquivalenten, jedoch ließen sich auch hier 96 % der Ausgangssubstanz zurückgewinnen. Rote Polymerprodukte waren in sehr geringen Mengen gebildet worden.

Offensichtlich bedingt die Nitrogruppe bei den Verbindungen ohne Nachbargruppe eine sehr starke Herabsetzung der Reaktivität, denn die bei den 1-Phenylaminen beobachtete Dehydrierung zur Iminiumstruktur bleibt hier auf ein Minimum beschränkt.

Auch die Dehydrierung unter Zusatz von Acetylendicarbonsäureestern kann keine Reaktion in Gang bringen. Hier muß also bereits der erste Schritt der Reaktion behindert sein, der durch die Anlagerung von Quecksilber(II)-EDTA an das freie Elektronenpaar des tertiären Aminstickstoffs eingeleitet wird.

Durch den induktiven und mesomeren Effekt der para-ständigen Nitrogruppe wird das N-Elektronenpaar offenbar in so großem Maße am mesomeren System des Nitroaromaten beteiligt, daß sich gar kein N-Quecksilberkomplex mehr bilden kann.

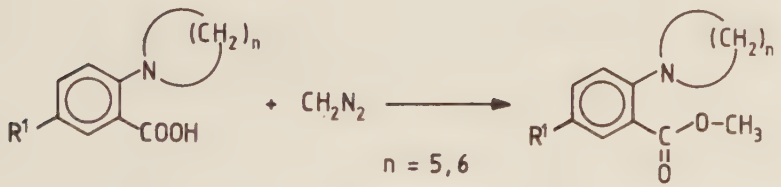
6.3. Darstellung und Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuremethylester und 2-tert.Amino-benzoesäuremethylester

Mit dem Einsatz von Benzoesäuremethylester-Derivaten sollten zwei Ziele verfolgt werden:

a) die Klärung, ob eine Esterfunktion überhaupt in der Lage ist, eine Nachbargruppenreaktion einzugehen und

b) anhand der Ergebnisse, Schlüsse über das Wesen der Beteiligung einer Carboxylgruppe ziehen zu können.

6.3.1. Darstellung



$R^1 = -NO_2$: **22**, **23**

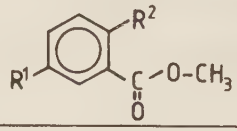
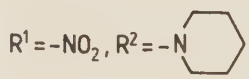
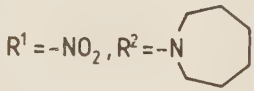
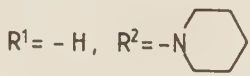
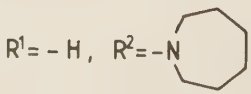
$R^1 = -H$: **24**, **25**

Die Methylester wurden nach dem Verfahren von Arndt und Eistert[34] aus den entsprechenden Säuren mit Diazomethan unter Eiskühlung dargestellt.

34) F.Arndt und B.Eistert, Chem. Ber. 84, 165 (1951).

Die nach dieser Methode gewonnenen Ester sind in Tabelle 1o aufgeführt. Ihre Strukturen wurden durch Elementaranalyse sowie durch spektroskopische Verfahren gesichert.

Tabelle 1o: Methylester der Benzoesäure-Derivate

	Nr.	Ausbeute	Schmp. Sdp.[T.]	IR-Bande =C=O [cm^{-1}]
	22	85 %	Schmp. 68°	1712
	23	83 %	Schmp. 1o1- 1o2°	1711
	24	76 %	Sdp. 224° [76o T.]	1712 1725
	25	78 %	Sdp. 213° [76o T.]	1713

6.3.2.1. Dehydrierung der 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuremethylester **22** und **23**

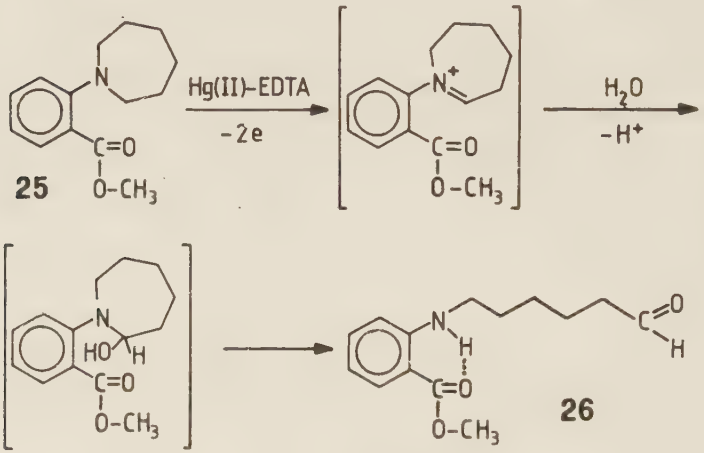
Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Ester **22** und **23** unter Standardbedingungen führte zu keiner Umsetzung. Es trat bei beiden Substanzen keine Quecksilberabscheidung ein. Mehr als 9o % der Ester konnten aus dem Ansatz zurückgewonnen werden. Geringe Mengen der entsprechenden Säuren **9** bzw. **10** konnten dc identifiziert werden. Wie bei den 1-(4-Nitrophenyl)-aminen tritt demnach auch bei den 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuremethylestern nicht einmal eine Dehydrierung zur Iminiumstufe ein.

6.3.2.2. Dehydrierung der 2-tert.Amino-benzoesäure-methylester **24** und **25**

Die nicht nitrierten Benzoesäuremethylester-Derivate **24** und **25** führten bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung zu Quecksilberabscheidungen von 58 bzw. 6o % berechnet auf 4 Oxidations-Äquivalente. Die Reaktion verlief bei **24** uneinheitlich und lieferte viele vorwiegend polymere Produkte. Obwohl keine definierten Reaktionsprodukte isoliert werden konnten, kann man aus der abgeschiedenen Quecksilbermenge und der restlosen Umsetzung der Ausgangsester auf eine Dehydrierung zum Iminium-Enamin-Gleichgewicht schließen, aus dem die Bildung von Di-, Oligo- und Polymeren aufgrund einer fehlenden Nach-

bargruppenbeteiligung abläuft.

Die Dehydrierung von **25** dagegen lieferte nur in geringem Ausmaß Polymere, jedoch setzte sich die Basenfraktion aus vielen Produkten zusammen. Durch sc Trennung wurde der Aminoaldehyd **26** als Hauptprodukt isoliert.



Das NMR-Spektrum in $CDCl_3$ bestätigte die Struktur von **26** durch die Lage des zum Triplett aufgespaltenen aldehydischen Protons bei 9,77 ppm, das breite, durch D_2O austauschbare Signal des sekundären Aminprotons bei 7,68 ppm und die Resonanzlage der Methylenprotonen. Die beiden dem Stickstoff benachbarten Methylenprotonen liegen bei 3,19 ppm, die 6 Protonen der Kette als Multiplett bei 1,57 ppm und die der Aldehydgruppe benachbarten sind gegenüber dem Ausgangsprodukt paramagnetisch nach 2,46 ppm verschoben.

Das IR-Spektrum zeigt eine charakteristische Aminbande bei

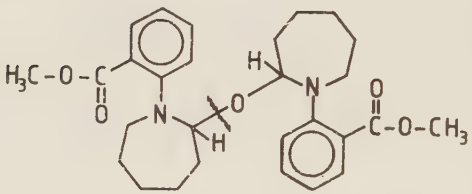
3377 cm^{-1} und eine Aldehydbande mittlerer Intensität bei 2735 cm^{-1}. Die C=O-Valenzschwingung des Aldehyds zeigt sich bei 1725 cm^{-1}, während die des Esters sich gegenüber dem Ausgangsester **25** von 1712 nach 1680 cm^{-1} verschiebt.
Das Massenspektrum ergibt eine Massenzahl von 249. Die Fragment-Ionen m/e 221 (M^{+}-28, -CO), m/e 164 (221-57, $-C_4H_9$) und m/e 132 (164-32, -OH, $-CH_3$) bestätigen die Struktur.

Die Entstehung von offenkettigen Aldehyden bei der Dehydrierung von anderen Perhydroazepin-Derivaten unter Entzug von 2 Elektronen und nachfolgender Hydrolyse über eine Carbinolaminzwischenstufe wurde auch von Gerloff[11] beobachtet.

Die geringe Cyclisierungstendenz bei 7-Ringen erklärt die unterschiedliche Reaktion von Piperidin- und Perhydroazepin-Derivat. Im offenkettigen Aminoaldehyd **26** besteht zudem eine Stabilisierungsmöglichkeit durch eine Wasserstoffbrücke zwischen dem sekundären Amin und der Carbonylfunktion.
Eine Nachbargruppenbeteiligung mit doppelter Dehydrierung findet bei der Reaktion nicht statt.
Die anderen Reaktionsprodukte wurden nach gc Trennung massenspektroskopisch untersucht. Ein Produkt mit der Massenzahl 232 zeigt in seiner Fragmentierung Ähnlichkeit mit dem um eine Masseneinheit schwereren Ausgangsester. Ein solches Massenspektrum könnte einem etherartigen dimeren Anlagerungsprodukt aus Methyleniminiumverbindung und Carbinolamin zugeordnet werden.

Entsprechende Beispiele sind aus der Literatur bekannt[35].

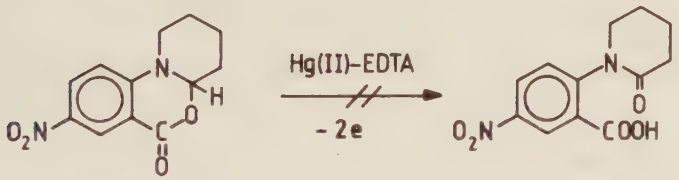
Molekülionen solcher Dimerer sind im Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektrum oft nicht sichtbar; es wird dann nur das stabilere Fragment-Ion abgebildet, in diesem Falle das nicht sauerstoffhaltige Bruchstück mit der Masse m/e 232.



35) D.Beke, in A.R.Katritzky (Ed.), Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New York-London 1963, Vol. 1, 167.

6.4. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung des Oxazinons 11

Eine wichtige Rolle für die Beurteilung des Mechanismus der Beteiligung der Carboxylgruppe spielt die Frage, ob die Oxazinone, die durch 2-Elektronenentzug aus den Benzoesäure-Derivaten entstehen, nicht in einer zweiten Dehydrierung unter nachfolgender Hydrolyse zu Lactamen weiterreagieren können.



11

Nachdem in keinem der Versuche Lactame gefunden werden konnten, wurde aus Dehydrierung gewonnenes Oxazinon 11 erneut zur Dehydrierung eingesetzt. Seine schwere Löslichkeit erforderte die 4-5fachen Mengen an Ethanol gegenüber Standardbedingungen. Dehydrierungen laufen in so großen Volumina erfahrungsgemäß verzögert und in geringeren Ausbeuten ab, und es konnte auch nach 18stündiger Reaktion keine Umsetzung erzielt werden. Erneut wurden andere Lösungsmittel überprüft wie z.B. DMSO, Dioxan und DMF, wovon nur DMF geeignet war. Eine einstündige Dehydrierung in 5oproz. DMF ergab jedoch auch keine Umsetzung, und die Quecksilberabscheidung lag mit 12 % von 2 Oxid.-Äquiv. nur unwesentlich über dem

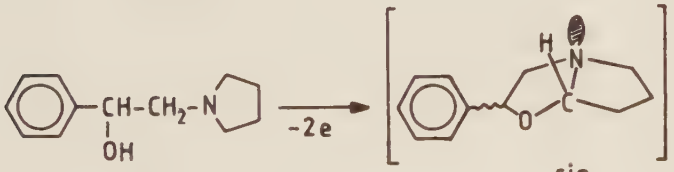
Blindwert des DMF mit 8 % von 2 Oxidations-Äquivalenten.

Die schwere Löslichkeit des Oxazinons **11**, das auch bei seiner Darstellung aus 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**) im Dehydrierungsansatz ausfällt, kann also keine Begründung für das Ausbleiben einer doppelten Dehydrierung sein, zumal auch alle anderen Oxazinon-Derivate, die zum Teil besser löslich sind, nicht weiterdehydriert werden und nie ein Lactam als Reaktionsprodukt gefunden werden konnte.

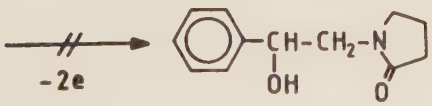
7. Diskussion der Ergebnisse der Dehydrierung der Benzoesäure-Derivate

7.1. Stereochemie der Oxazinone

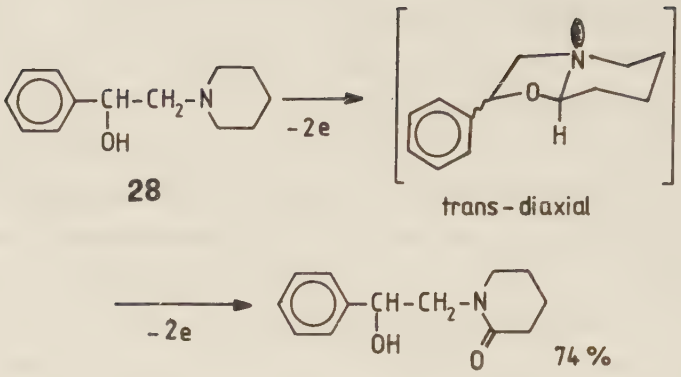
An zahlreichen Modellsubstanzen konnte das stereoelektronische Prinzip der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung[1] bestätigt werden, das nur dann eine bzw. eine zweite Dehydrierung erlaubt, wenn sich der anguläre Wasserstoff und die -N-Hg-R Bindung (meist identisch mit dem freien Stickstoffelektronenpaar) in antiperiplanarer Stellung zueinander befinden[36]. So zeigen z.B. die Versuche von Möhrle und Gundlach[3] mit dem β-Pyrrolidinoalkohol **27** und den entsprechenden Piperidino- und Perhydroazepinyl-Derivaten die Bedeutung der sterischen Gegebenheiten von cyclischen Zwischenprodukten.



27



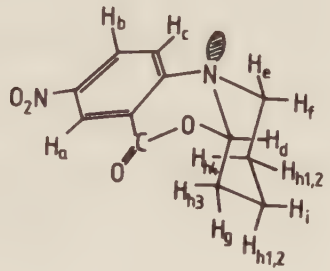
36) R.B.Turner, R.Anliker, R.Helbing, J.Meier und H.Heuser, Helv. Chim. Acta 38, 411 (1955).



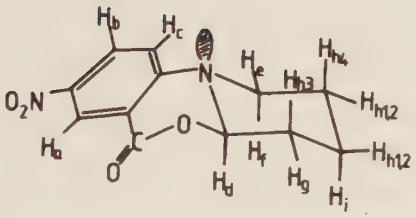
Während der β-Piperidinoalkohol **28** in guter Ausbeute durch doppelte Dehydrierung zum Lactam reagiert, erfolgt beim Pyrrolidinanalogen **27** nur 2-Elektronenentzug zum Oxapyrrolizidin, das offensichtlich ausschließlich in der cis-verknüpften Form vorliegt.

Die trans-diaxiale Anordnung von angulärem Wasserstoff und freiem N-Elektronenpaar im kondensierten Piperidin-Derivat begünstigt dagegen eine weitere Mercurierung mit Eliminierung unter Bildung einer Iminiumverbindung. Eine echte Nachbargruppenbeteiligung kann daher immer nur dann angenommen werden, wenn eine doppelte Dehydrierung unter Entzug von 4 Elektronen beobachtet wird. Es mußte daher versucht werden, die Konfiguration der Oxazinone aufzuklären, da eine cis-Verknüpfung an der Kondensationsstelle das Ausbleiben einer weiteren Dehydrierung zum Lactam erklärt hätte. Dafür schien methodisch besonders die NMR-Spektroskopie ge-

eignet. Da sich 8o-MHz-Spektren für die exakte Zuordnung aller Protonen als unzureichend erwiesen, wurde das Oxazinon **11** exemplarisch bei 27o MHz vermessen.



cis-Form von **11**



trans-Form von **11**

Hochauflösung und Entkopplungsversuche durch Einstrahlen machten eine exakte Zuordnung sämtlicher Protonen möglich, konnte jedoch keinen Aufschluß über die Ringverknüpfung geben. Sowohl die cis- als auch die trans-Form lassen eine kleine vicinale Kopplung der Protonen H_d und H_g und eine große vicinale Kopplung der Protonen H_d und H_{h3} erwarten,

die mit $J_{H_d/H_{h3}}$ = 9,9 Hz und J_{H_d/H_g} = 4,4 Hz auch gefunden werden. Die Werte entsprechen den für sesselförmige Cyclohexansysteme gewöhnlich beobachteten Werten[37]. Da außer dem Diederwinkel auch andere bindungsabhängige Variablen die Größe von J_{vic} beeinflussen, erschien ohne die Vermessung zahlreicher Vergleichssubstanzen eine Aussage über die Karplus-Gleichung zu gewagt.

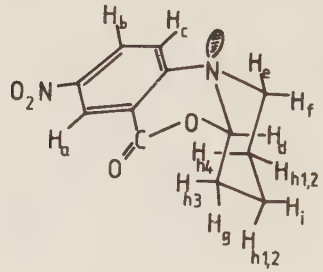
Eine Aussage mithilfe von Lanthanidenverschiebungsreagentien versprach mehr Erfolg, da bei Komplexierung am N-Elektronenpaar eine auffällige Tieffeldverschiebung der Protonen H_{h3} und H_{h4} in der trans-Form und eine solche von H_d und H_f für die cis-Form erwartet werden konnte. Die Tabelle 11 zeigt die chemischen Verschiebungen der wesentlichen Protonen vor Zugabe und mit steigenden Konzentrationen von $Eu(fod)_3$ als paramagnetischem Shiftreagenz. Die graphische Auswertung der Ergebnisse in Abb. 12 zeigt deutlich, daß neben H_d vor allen Dingen das aromatische Proton H_a weit zu tiefem Feld verschoben wird, während H_b, H_c, H_f und H_{h3} in etwa gleicher Größenordnung kaum verschoben werden. Besonders die starke Verschiebung von H_a im Gegensatz zu H_c beweist, daß der Europiumkomplex nicht wie erwartet am Stickstoffelektronenpaar angreift, sondern an der Carbonylfunktion lokalisiert sein muß. Eine solche Lage läßt jedoch kei- Aussage über die Verknüpfung zu, da die fraglichen Protonen

37) D.H.Williams und J.Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, G.Thieme Verlag 1968, 1o7.

in beiden Konfigurationen etwa gleich weit von der Komplexierungsstelle entfernt liegen, was sich auch darin ausdrückt, daß sie etwa um die gleichen Beträge paramagnetisch verschoben werden.
Die Auswertung der NMR-Spektren kann also keinen Aufschluß geben über die tatsächlich vorliegende Ringverknüpfung.

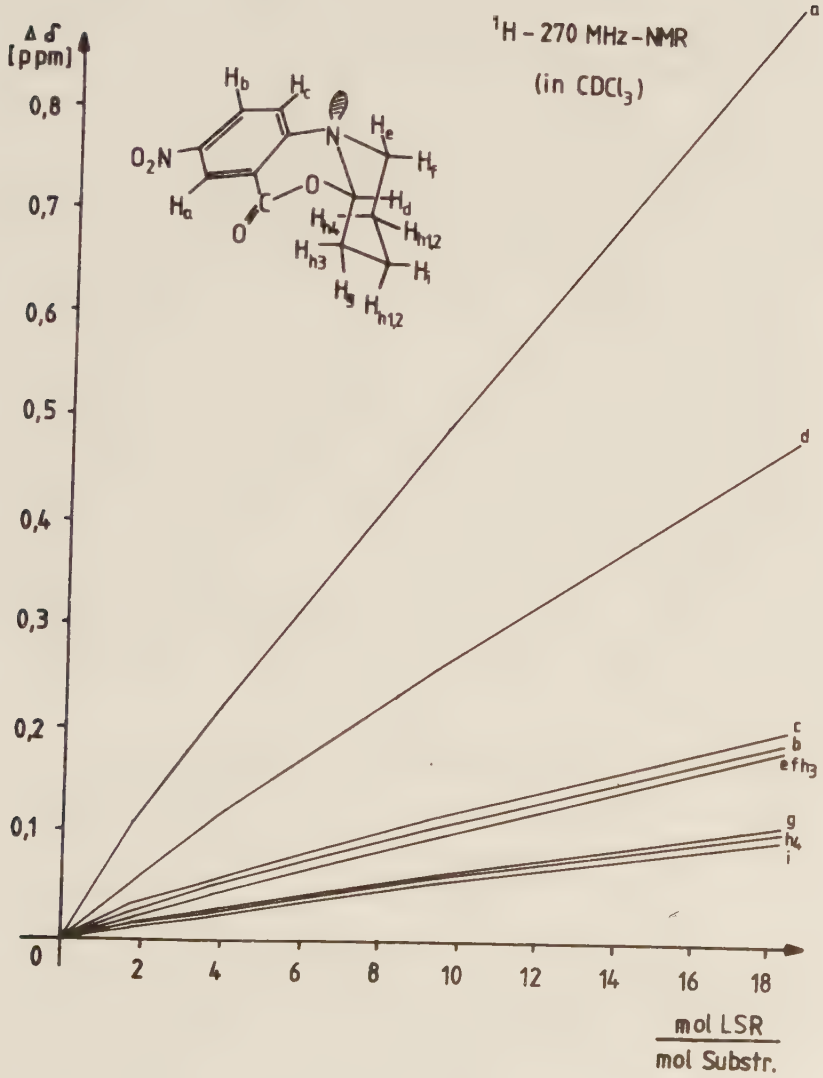
Da auch mit Hilfe der IR-Spektren (vgl. S. 42) keine Aussage über die Ringverknüpfung gemacht werden konnte, weil der Bereich der Bohlmann-Banden transparent ist, mußte offen bleiben, ob eine mögliche cis-Anordnung die ausschlaggebende Ursache für das Ausbleiben einer weiteren Dehydrierung ist.

Tabelle 11: NMR-Daten des Oxazinons **11** mit $Eu(fod)_3$ als Verschiebungsreagenz



mg $Eu(fod)_3$	o	1,o5	2,25	5,6	11,2
H_a	8,863	8,97o o,1o7	9,o78 o,215	9,344 o,481	9,744 o,881
H_b	8,323	8,347 o,o24	8,372 o,o49	8,431 o,1o8	8,52o o,197
H_c	6,956	6,987 o,o31	7,oo8 o,o52	7,o73 o,117	7,17o o,214
H_d	5,116	5,175 o,o59	5,236 o,12o	5,384 o,268	5,6o6 o,49o
H_e	3,858	3,881 o,o23	3,9o4 o,o46	3,963 o,1o5	4,o5o o,192
H_f	2,941	2,965 o,o24	2,989 o,o48	3,o48 o,1o7	3,136 o,195
H_g	2,3oo	2,315 o,o15	2,33o o,o3o	2,37o o,o7o	2,42o o,12o
H_{h3}	1,918	1,942 o,o24	1,974 o,o56		2,1o5 o,187
H_{h4}	1,799	1,812 o,o13	1,828 o,o29	1,863 o,o64	1,91o o,11o
H_i	1,531	1,543 o,o12	1,557 o,o26	1,587 o,o56	1,632 o,1o1
mol LSR / mol Substr.	o	o,o17	o,o36	o,o91	o,182

Abb. 12: Protonenverschiebung im Oxazinon **11** durch $Eu(fod)_3$-Verschiebungsreagenz



Außerdem sei darauf hingewiesen, daß nicht die Konfiguration der Substanz selbst ausschlaggebend ist für eine Eliminierung aus anti-periplanarer Anordnung, sondern die sterischen Gegebenheiten im N-mercurierten Komplex. Eine Konfigurationsumkehr durch Anlagerung von Quecksilber(II)-EDTA unter Quaternisierung des Stickstoffs ist durchaus denkbar, und Fälle, die zur Änderung der Ringverknüpfung bei Quaternisierung führen, sind beschrieben[38].

Wie groß die räumlichen Ansprüche des Hg(II)-EDTA-Komplexes sind haben Untersuchungen von Möhrle und Gundlach[39] mit sterisch gehinderten Aminoalkoholen gezeigt, die zwar noch einer Protonierung und unter drastischen Bedingungen auch einer Methojodidbildung zugänglich sind, nicht aber durch Hg(II)-EDTA dehydriert werden, im Gegensatz zu den nicht sterisch blockierten Verbindungen. Damit konnte festgelegt werden, daß der Platzbedarf des Hg(II)-EDTA mindestens dem einer Methylgruppe entspricht.

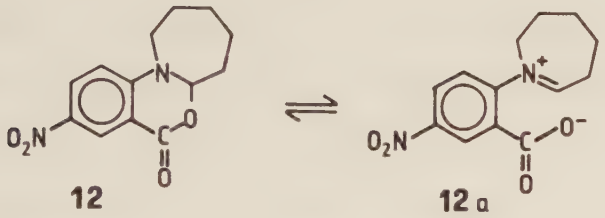
Dieser Aspekt kann jedoch bei den Oxazinonen nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein, da eine sterische Hinderung bei den möglichen Konfigurationen der Oxazinone nicht gegeben ist.

Die Oxazinone weisen eine für N-O-Acetale recht hohe Stabilität auf. Es gelang zwar, sie mit Natriumborhydrid zu den

38) H.Möhrle, Chr.Karl und U.Scheidegger, Tetrahedron 24, 6813 (1968).

39) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 291 (1969).

Benzoesäuren zu reduzieren, doch waren sie stabil gegenüber Laugen. Beim Perhydroazepin-Derivat **12** wurde nach Hydrolyse unter Basenkatalyse durch NMR-Spektroskopie ein hoher Anteil an Iminiumstruktur **12a** nachgewiesen, so daß evtl. ein solches Gleichgewicht generell in Lösung vorliegen kann.



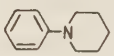
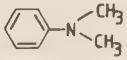
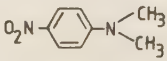
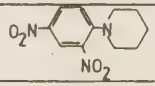
12 **12a**

Wenn die Oxazinone im Dehydrierungsansatz Iminiumstruktur aufweisen würden, wäre das Ausbleiben einer doppelten Dehydrierung verständlich. Sobald die Oxazinone dann - wie in einigen Fällen beobachtet - aus der Reaktionslösung ausfallen, kann ohnehin keine weitere Dehydrierung erfolgen.

7.2. Der Einfluß der Nitrogruppe

Bei den 1-(4-Nitrophenyl)-aminen war weder Umsetzung noch Quecksilberabscheidung zu beobachten gewesen. Die 1-Phenylamine dagegen zeigten Hg-Abscheidungen, die größenordnungsmäßig zwei Elektronenübergängen entsprachen, und das abgefangene Enamin beweist die Dehydrierung über die Iminiumstufe als Zwischenprodukt. Diese Beobachtung legt den Schluß nahe, daß die durch die para-ständige Nitrogruppe verminderte Basizität des tertiären Aminstickstoffs keine N-Mercurierung durch Quecksilber(II)-EDTA mehr erlaubt. Wie erheblich der Einfluß der Nitrogruppe ist zeigt der Vergleich folgender pK_a-Werte:

Tabelle 12:

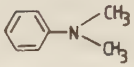
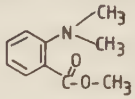
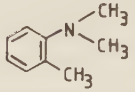
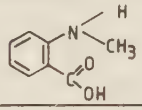
Nr.		pK_a (25°)	Literatur
18		4,93	21)
29		5,07	4o)
30		o,65	41)
31		-o,38	42)

4o) E.Folkers und O.Runquist, J. Org. Chem. 29, 83o (1964).
41) J.W.Eastes, M.H.Aldridge und M.J.Kamlet, J. Chem. Soc. B, 1969, 922.
42) E.M.Arnett und G.W.Mach, J. Am. Chem. Soc. 86, 2671 (1964).

Während 1-Phenylpiperidin (**18**) und N,N-Dimethylanilin (**29**) mit ihren pK_a-Werten um 5,o etwa gleich basisch sind, bewirkt die para-Nitrogruppe im 4-Nitro-N,N-dimethylanilin (**30**) einen Abfall der Basizität um ca. 4,4 pK-Einheiten. Diese große pK-Differenz ist dadurch erklärbar, daß in dem planaren System von **30** der -I- und -M-Effekt der Nitrogruppe voll zum Tragen kommen kann. Zu sterischen Beeinträchtigungen der Mesomeriefähigkeit kommt es aber nach den Angaben von Wepster[43] über substituierte 4-Nitro-N,N-dimethylaniline, wenn in ortho-Stellung voluminöse Reste eingeführt werden. Die Verdrehung der Ebene des tertiären Amins gegenüber der Ebene des Aromaten durch einen raumerfüllenden ortho-Substituenten führt in der Regel zu einem Ansteigen der Stickstoffbasizität. So werden von Davies und Addis[44] für die Verbindungen **29**, **32** und **33** in 5oproz. Ethanol die in Tabelle 13 zusammengestellten pK_a-Werte angegeben. Der sterische Einfluß der Carboxymethylgruppe auf die N-Basizität wird sicher durch ihren negativen induktiven Effekt zum Teil aufgehoben, so daß nur eine pK-Differenz von ca. 1,3 pK-Einheiten auftritt.

43) B.M.Wepster, Progress in Stereochemistry 2, 99 (Klyne/de la Mare, Ed. Butterworth, London 1958).
44) W.C.Davies und H.W.Addis, J. Chem. Soc. 1937, 1622.

Tabelle 13:

Nr.		pK_a (5o% Eth.)	Literatur
29		4,21(2o°)	44)
32		5,49(2o°)	44)
33		5,o7(2o°)	44)
34		5,34(22°)	45)

Befindet sich aber eine stark elektronegative Gruppe wie die Nitrogruppe in ortho-Stellung, so haben sterische Effekte offensichtlich keinen großen Einfluß mehr auf die Basizität, wie der Vergleich der pK-Werte von 1-Phenylpiperidin (**18**) (4,93) und 2,4-Dinitro-phenylpiperidin (**31**) (-o,38) zeigt. Dies ist aufgrund der Hammett'schen σ-Werte[46)47)] für die Nitrogruppe auch für die para-Stellung verständlich, weil der -I-Effekt den -M-Effekt bei weitem überspielt.

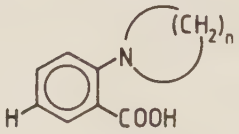
45) E.Uhlig, Chem. Ber. 93, 247o (196o).
46) L.P.Hammett, J. Am. Chem. Soc. 59, 96 (1937).
47) H.H.Jaffe, Chem. Rev. 53, 191 (1953), "Reexamination of the Hammett Equation".

Das Ausbleiben eines Angriffs von Quecksilber(II)-EDTA bei den 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuremethylestern kann demnach auch durch einen ausgeprägt schwach basischen Aminstickstoff gedeutet werden. Nach diesen Ergebnissen muß es aber überraschen, daß die 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren im Gegensatz zu ihren Estern einer Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung zugänglich sind. Ebenso erstaunlich ist die Tatsache, daß die Ausbeuten an Dehydrierungsprodukt bei den Nitrobenzoesäure-Derivaten zwar in Abhängigkeit von der Ringgröße des Amins stark schwanken, jedoch gegenüber den nicht nitrierten Verbindungen keine Ausbeuteminderung festzustellen ist.

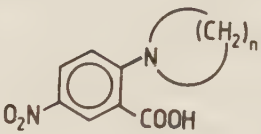
Dies ist nur befriedigend zu erklären mit der Annahme, daß die freie Carboxylgruppe in der Lage ist, eine Koordinationsstelle im N-mercurierten Komplex zu besetzen. Damit ist quasi eine chelatartige Funktion des zu dehydrierenden Moleküls gegeben, wodurch die Komplexbildung von der N-Basizität weitgehend unabhängig würde. Der Vergleich von Quecksilberabscheidungen und Ausbeuten der entsprechenden Dehydrierungen mit nitrierten und nicht nitrierten Benzoesäure- bzw. Benzoesäuremethylester-Derivaten bestätigt diese Vermutung. Die Werte sind in Tabelle 14 zusammengefaßt.

Tabelle 14:

Hg-Abscheidungen und Ausbeuten bei den Dehydrierungen der Benzoesäure- und Benzoesäuremethylester-Derivate in 5oproz. Ethanol

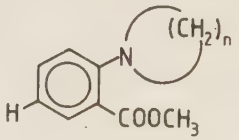


n	4	5	6
Nr.	**2**	**3**	**4**

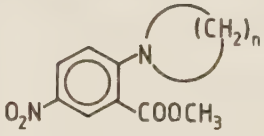


n	4	5	6
Nr.	**8**	**9**	**10**

Ausgangsverbind. Nr. X = H	Hg-Absch.ber. auf 2 Oxid.-Ä. (Ausbeute)	Ausgangsverbind. Nr. X = NO_2	Hg-Absch.ber. auf 2 Oxid.-Ä. (Ausbeute)
2	7o % (37 % **5**)	**8**	nicht dehydrierbar in Ethanol
3	65 % (21 % **6**)	**9**	73 % (5o % **11**)
4	37 % (28 % **7**)	**10**	38 % (16 % **12**)



n	5	6
Nr.	**24**	**25**

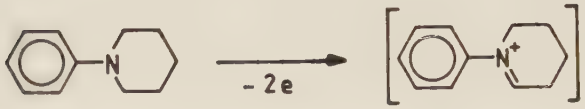


n	5	6
Nr.	**22**	**23**

24	117 % (polymer)	**22**	keine (keine)
25	121 % (ca.3o %)	**23**	keine (keine)

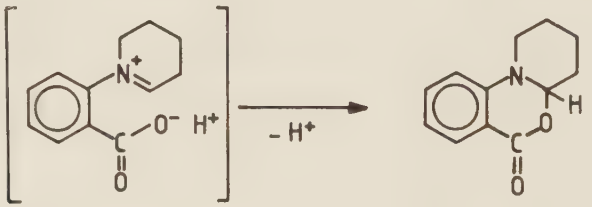
Die schwach basischen 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuremethylester werden durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung nicht umgesetzt, woraus geschlossen werden kann, daß die Carboxymethylgruppe im Gegensatz zur freien Carboxylgruppe keine Koordinationsstelle zur Anlagerung des Quecksilber(II)-EDTA-Komplexes besitzt. Bei schwacher N-Basizität muß offensichtlich bereits für die Ausbildung des N-mercurierten Komplexes eine H-acide Gruppe vorhanden sein.
Wie die Quecksilberabscheidung und völlige Umsetzung der nicht nitrierten Benzoesäuremethylester beweist, ist bei stärker basischen Aminstickstoffen eine solche H-acide Funktion nicht erforderlich. In **24** und **25** wird das Amin unter Entzug von 2 Elektronen vollständig dehydriert. Da die Carboxymethylgruppe weder eine Stabilisierung der intermediären Iminiumverbindung erlaubt, noch zu einer Nachbargruppenbeteiligung befähigt ist, führt die Dehydrierung von **24** zur Polymerisation der Enaminzwischenprodukte. Der Dehydrierungsansatz des Perhydroazepin-Derivats **25** ergab zahlreiche Produkte, unter denen der offenkettige Aminoaldehyd **26** die größte Konzentration hatte.

7.3. Die Carboxylgruppe als Nachbargruppe



18

Wie die Dehydrierungen von 1-Phenylpiperidin (**18**) mit und ohne Acetylendicarbonsäurediethylester gezeigt haben, bedarf der erste Schritt der Dehydrierung - die Ausbildung einer Iminiumverbindung - keiner reaktionsfähigen Nachbargruppe.



6

Befindet sich eine nucleophile Nachbargruppe am Molekül, so kommt es zu einem intramolekularen Ringschluß.
Diese beiden Schritte werden auch bei den 2-tert.Amino-benzoesäuren beobachtet. Die Nucleophile des Carboxylat-Ions ist ausreichend, eine intramolekulare Addition an das Methyleniminiumion durchzuführen.
Der intramolekulare Ringschluß bei den Benzoesäure-Deri-

vaten ist jedoch noch kein Beweis für einen echten Nachbargruppeneffekt der Carboxylgruppe. Eine weitere Dehydrierung unter eventueller Lactambildung tritt nämlich nicht ein. Nur eine solche doppelte Dehydrierung könnte eine Nachbargruppenbeteiligung sichern, bei der die hier erhaltenen Oxazinonendprodukte Zwischenprodukte mit kovalenter Bindung zur Carboxylnachbargruppe darstellen würden. Eine auf die Carboxylgruppe zurückführbare Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit wäre die zu beweisende Bedingung für einen echten Nachbargruppeneffekt.

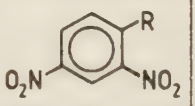
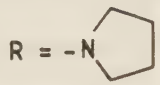
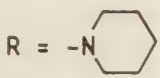
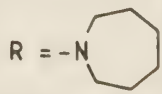
Wegen der ausbleibenden Dehydrierung zum Lactam ist es wahrscheinlicher, daß es sich bei der intramolekularen Cyclisierung zum Oxazinon eher um eine Stabilisierung durch einen "proximity effect" als um den Nachbargruppeneffekt einer Reaktion handelt. Bei den nitrierten Modellsubstanzen mit schwach basischem Aminstickstoff ermöglicht jedoch erst die ortho-ständige freie Carboxylfunktion den ersten Schritt der Dehydrierungsreaktion - die Ausbildung des N-mercurierten Komplexes - , indem sie eine Koordinationsstelle am Quecksilber(II)-EDTA besetzt.

8. 2-tert.Amino-5-nitro-aniline

8.1. Darstellung

Ausgehend von 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol und den entsprechenden sekundären Aminen wurden die 1-(2,4-Dinitrophenyl)-amine nach Spiegel und Utermann[48] dargestellt und in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Tabelle 15: 1-(2,4-Dinitrophenyl)-amine

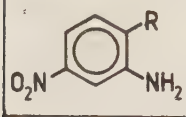
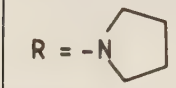
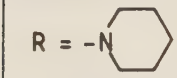
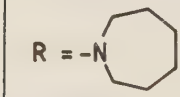
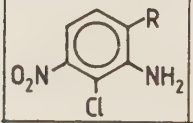
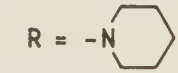
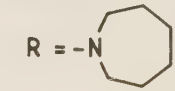
	Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	Schmp.[°C] Lit.)
	35	95%	1o2	1o2 [49]
	31	98%	91	92 [48]
	36	99%	1o2	-

48) L.Spiegel und A.Utermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 2633 (19o6).

49) M.D.Nair und R.Adams, J. Am. Chem. Soc. 83, 3518 (1961).

Für die Gewinnung von 2-tert.Amino-5-nitro-anilinen mußte die ortho-ständige Nitrogruppe der 1-(2,4-Dinitrophenyl)-amine selektiv mit Zinn(II)-chlorid-Salzsäure zur Aminogruppe reduziert werden[48]. Das resultierende Basengemisch enthielt in der Hauptsache das gewünschte 2-tert.Amino-5-nitro-anilin, Reste des Dinitroausgangsprodukts, z.T. das isomere 4-tert.Amino-3-nitro-anilin und ein chloriertes Produkt das 6-tert.Amino-2-chlor-3-nitro-anilin[26]. Das Gemisch konnte säulenchromatographisch getrennt werden.

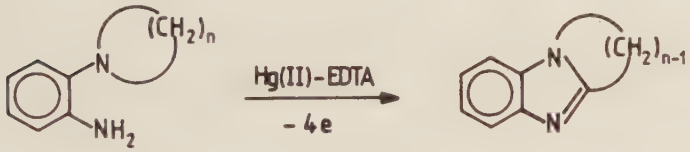
Tabelle 16: 2-tert.Amino-5-nitro-aniline und 6-tert.Amino-2-chlor-3-nitro-aniline

	Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	Schmp.[°C] Lit.)	IR-Banden $-NH_2$[cm^{-1}]
	37	58%	76	79 [5o]	34o8 3335
	38	34%	83	86 [18]	342o 3335
	39	47%	61	67 [5o]	3439 335o
	Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	Schmp.[°C] Lit.)	IR-Banden $-NH_2$[cm^{-1}]
	40	12%	1o2	111,5 [26]	3421 3323
	41	7%	69-7o	-	344o 3343

5o) D.P.Ainsworth und H.Suschitzky, J. Chem. Soc. C 1966, 111.

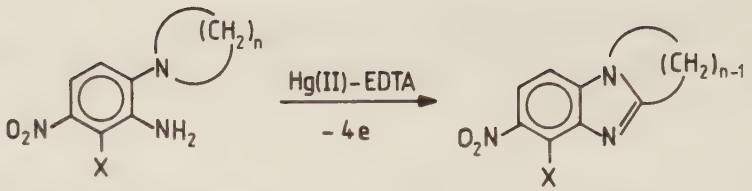
8.2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-tert.-Amino-5-nitro-aniline und 6-tert.Amino-2-chlor-3-nitro-aniline

Ortho-Phenylendiamine sind bereits von Gerloff[4] zur Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung eingesetzt worden:



42,43,44

Dabei konnten 1,2-disubstituierte Benzimidazole erhalten werden. Durch Versuche mit den entsprechenden benzoylierten Aminen[4], wurde weitgehend gesichert, daß die Aminogruppe bei der Dehydrierung eine echte Nachbargruppenbeteiligung eingeht, was nach Entzug von 4 Elektronen zur Bildung der hydrolysebeständigen Amidine führt. Die Reaktion verläuft somit über den von Möhrle[1] angegebenen Mechanismus.



X = -H: **37 - 39** n = 4, 5, 6 **45 - 47**

X = -Cl: **40 - 41** n = 5, 6 **48 - 49**

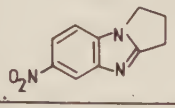
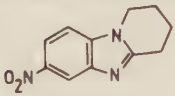
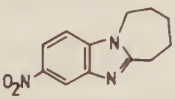
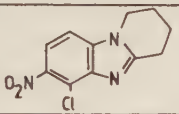
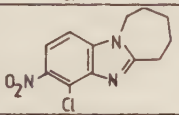
Bei der Dehydrierung der durch NO_2-, bzw. NO_2- und Cl-Gruppen substituierten ortho-Phenylendiamine **37 - 41** waren grundsätzlich wie bei den entsprechenden unsubstituierten Derivaten auch Amidine zu erwarten, da die reagierenden Zentren ebenfalls vorhanden sind.

Interessant war jedoch, welchen Einfluß die elektronenziehenden Gruppen auf die Reaktivität haben würden, ob die Ausbeuten gleich bleiben oder die Reaktion evtl. gar nicht ablaufen würde.

Bei den Dehydrierungen mit 8 Oxidations-Äquivalenten unter Standardbedingungen in 5oproz. Ethanol ergaben sich bei den Verbindungen **38 - 41** , wie schon bei den Nitrobenzoesäuren beobachtet, Löslichkeitsprobleme. Deshalb wurden diese Modellsubstanzen auch in 65proz. Ethanol dehydriert. **38** und **39** lagen dann gelöst vor, während sich bei den entsprechenden chlorhaltigen Derivaten dennoch keine vollständige Lösung erzielen ließ.

Erstaunlicherweise führten die Dehydrierungen von **38** und **39** in dem schlechter lösenden 5oproz. Ethanol zu höheren Quecksilberabscheidungen und höheren Ausbeuten an Dehydrierungsprodukten.

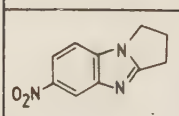
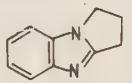
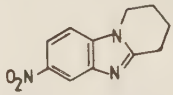
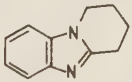
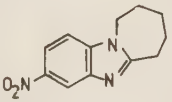
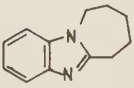
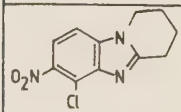
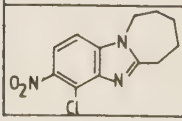
Tabelle 17: Dehydrierungsprodukte der Nitroaniline

	Nr.	Schmp. [°C]	Schmp.[°C] Lit.)
	**45**	2o9-21o	2o9-21o [49)]
	**46**	219-22o	219-22o [51)]
	**47**	17o-171	173 [52)]
	**48**	2o8-2o9	-
	**49**	167	162 [52)]

In 5oproz. Ethanol stiegen die Ausbeuten mit der Ringgröße des tertiären Amins an, in 65proz. Ethanol blieben sie bei allen Ringgrößen in derselben Größenordnung zwischen 3o und 4o %. Die Benzimidazol-Derivate wurden durch Säulenchromatographie bzw. Umfällen und Kristallisation aus Ether von den Ausgangsanilinen getrennt. Die Tabelle 18 zeigt einen Vergleich mit den Ergebnissen von Gerloff.

51) K.H.Saunders, J. Chem. Soc. 1955, 3275.
52) R.Fielden, O.Meth-Cohn und H.Suschitzky, J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 7o5.

Tabelle 18: Benzimidazole durch Dehydrierung, Vergleich der Ausbeuten und Quecksilberabscheidungen (bez. auf 4 Oxidations-Äquivalente)

	Nr.	Hg-Absch.	Ausbeute	Hg-Absch.	Ausbeute
		Standardbedingungen in 5oproz. Ethanol		Standardbedingungen in 65proz. Ethanol	
	**45**	39%	33%	-	-
	**42**	9o%	quant.	-	-
	**46**	47,5%	42%	34%	34%
	**43**	96%	quant.	-	-
	**47**	85%	79%	33%	28%
	**44**	67%	67%	-	-
	**48**	-	-	15%	16%
	**49**	–	–	34%	28%

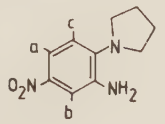
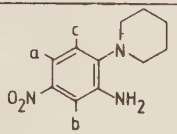
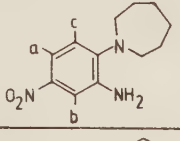
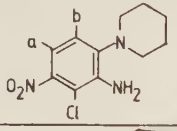
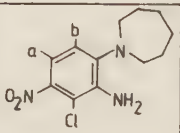
8.3. Spektroskopische Strukturanalyse

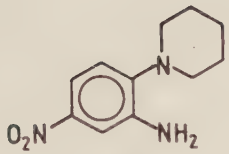
8.3.1. NMR-Spektroskopie

8.3.1.1. 2-tert.Amino-5-nitro-aniline

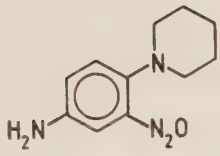
Die Anilin-Derivate sind vor allem charakterisiert durch die beiden D_2O-austauschbaren Aminoprotonen, die in $CDCl_3$ im Bereich 4 ppm als breites Signal zur Resonanz kommen. Die Protonen im aromatischen Bereich zeigen das bereits bei den Nitrobenzoesäuren beschriebene Kopplungssystem des unsymmetrisch trisubstituierten Benzols mit einem Doppeldublett und je einem Dublett mit ortho- bzw. meta-Kopplung. Dabei überlagern sich die Signale der Protonen H_a und H_b, die jedoch noch eindeutig zuzuordnen sind. Die Protonen der Aminheterocyclen liegen im üblichen Bereich, die der dem Stickstoff benachbarten Methylengruppen um 3 ppm und die vom Stickstoff getrennten unter 2 ppm (Tabelle 19).
Die selektive Reduktion nur einer Nitrogruppe warf das Problem auf, ob weitgehend die zum tertiären Aminrest orthoständige Nitrogruppe reduziert worden war, oder ob evtl. in größerer Ausbeute das Isomere entstanden sein könnte. Nur vom Pyrrolidin-Derivat konnten nämlich beide Isomere isoliert werden, das ortho-Aminoprodukt rot, das ortho-Nitro-Derivat tief purpur bis schwarz gefärbt.

Tabelle 19: NMR-Daten der 2-tert.Amino-5-nitro-aniline und 6-tert.Amino-2-chlor-3-nitro-aniline in $CDCl_3$ [ppm]

	Nr.	a	b	c	$-NH_2$	$-\dot{N}-CH_2-$	$-CH_2-$
	**37**	7,64 dd, 1H J_{ab}=2,5Hz	7,53 d, 1H J_{ac}=8,8Hz	6,79 d, 1H	3,82 s, 2H D_2O-Aust.	3,27 m_c, 4H	1,96 m_c, 4H
	**38**	7,65 dd, 1H J_{ab}=2,5Hz	7,57 d, 1H J_{ac}=8,5Hz	7,o3 d, 1H	4,43 s, 2H D_2O-Aust.	2,97 m_c, 4H	1,88 m_c, 6H
	**39**	7,55 dd, 1H J_{ab}=2,5Hz	7,52 d, 1H J_{ac}=8,7Hz	6,99 d, 1H	3,82 s, 2H D_2O-Aust.	3,24 m_c, 4H	1,77 m_c, 8H
	**40**	7,28 d, 1H J_{ab}=8,8Hz	6,85 d, 1H	-	4,58 s, 2H D_2O-Aust.	2,84 m_c, 4H	1,65 m_c, 6H
	**41**	7,34 d, 1H J_{ab}=8,8Hz	6,92 d, 1H	-	4,21 s, 2H D_2O-Aust.	3,11 m_c, 4H	1,77 m_c, 8H



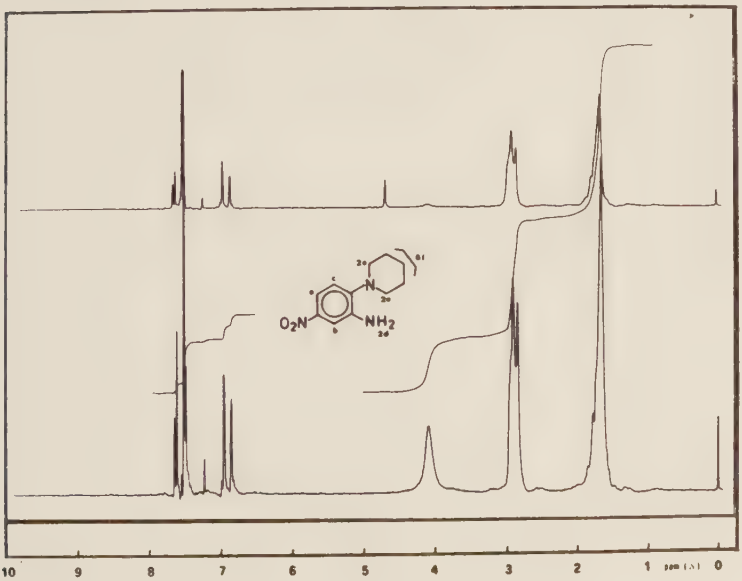
38



38a

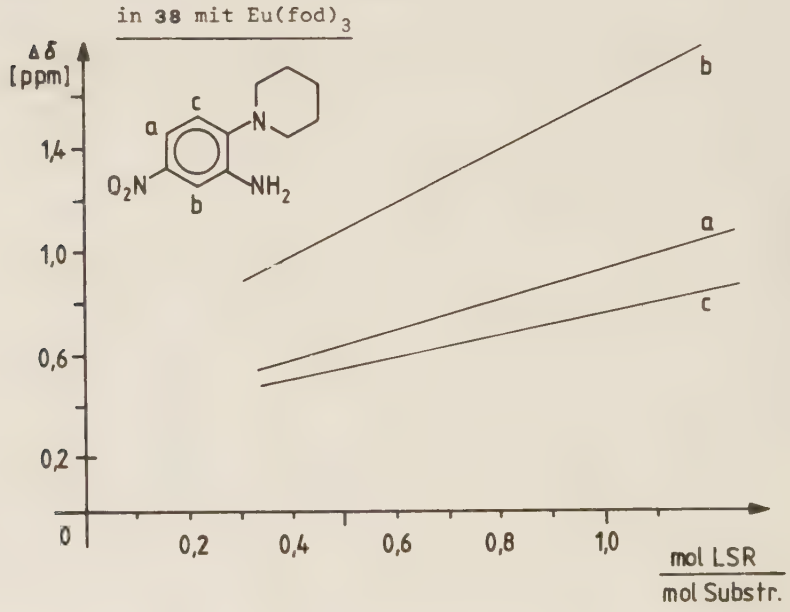
Saunders[51] beschreibt das 5-Nitro-2-piperidino-anilin (**38**) als orangerot und das isomere 3-Nitro-4-piperidino-anilin (**38a**) als purpurfarben. Die Struktur sollte aber eindeutig bewiesen werden, wozu erneut $Eu(fod)_3$-Verschiebungsreagenz bei der Aufnahme von NMR-Spektren eingesetzt wurde.

Abb. 13: NMR-Spektrum von 5-Nitro-2-piperidino-anilin (**38**) in $CDCl_3$



Setzt man einen Angriff des Europiumkomplexes an der primären Aminogruppe voraus, so sollte in der Struktur **38** eine vorwiegende Verschiebung des Protons H_b erwartet werden, während bei Vorliegen der Struktur **38a** die Protonen H_a und H_b in etwa gleicher Größenordnung zu tieferem Feld wandern sollten.

Abb. 14: Verschiebung der aromatischen Protonen in **38** mit $Eu(fod)_3$



Da H_b um mehr als den doppelten Betrag verschoben wird, kann die Struktur **38** als gesichert gelten. Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von **38** zum Benzimidazol-Derivat bestätigte schließlich diese Annahme.

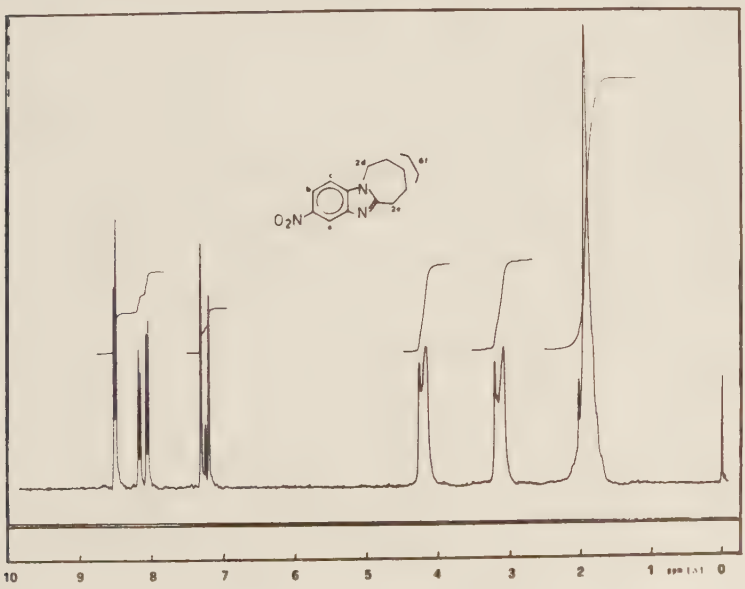
8.3.1.2. 6-tert.Amino-2-chlor-3-nitro-aniline

Diese Chlor-Derivate zeigen nur noch zwei aromatische Protonen, die beide als Dublett erscheinen. Die Kopplungskonstante von J_{ab} = 8,8 Hz hat die Größenordnung einer ortho-Kopplung, womit die Stellung des Chlor zwischen Nitro- und Aminogruppe eindeutig festgelegt ist (vgl. Tabelle 19).

8.3.1.3. Benzimidazole

Die durch Dehydrierung erhaltenen Benzimidazole lassen sich von den Ausgangsanilinen deutlich durch den Verlust der austauschbaren Aminoprotonen bei 4 ppm unterscheiden.

Abb. 15: NMR-Spektrum des Benzimidazols **47** in $CDCl_3$

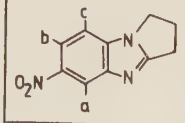
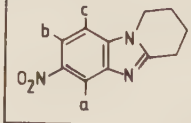
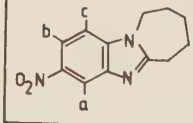
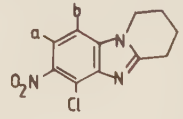
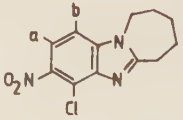


Das aromatische Proton H_a liegt vergleichsweise zu den Anilin-Derivaten um etwa 1 ppm, das Proton H_b um ca. o,5 ppm bei tieferem Feld, wodurch keine Überlappung mehr auftritt. In dem exemplarisch abgebildeten Spektrum von **47** findet man H_a als Dublett bei 8,54, H_b als Doppeldublett bei 8,15 und H_c als Dublett bei 7,3o ppm.

Darin ergibt sich Übereinstimmung mit dem bereits bei den Nitrobenzoxazinonen beschriebenen Aufspaltungssystem für den aromatischen Teil des Spektrums. In den Benzimidazolen ist nur noch eine Methylengruppe mit zwei Protonen dem Stickstoff benachbart. Diese Protonen H_d kommen in **47** bei 4,18 ppm zur Resonanz und sind damit gegenüber dem Anilin-Derivat **39** um fast 1 ppm tieffeldverschoben. Die benachbarte Imindoppelbindung bewirkt bei den beiden Protonen H_e, die eine chemische Verschiebung von 3,o9 ppm zeigen, eine um 1,4 ppm tiefere Resonanzlage verglichen mit **39**. Lediglich die restlichen Methylenprotonen H_f bleiben mit 1,94 ppm relativ wenig beeinflußt. Die Signale aller Methylenprotonen sind breite Multipletts mit relativ schwacher Aufspaltung.

Die chlorhaltigen Benzimidazole **48** und **49** zeigen entsprechendes spektrales Verhalten mit Ausnahme des Aromatenbereichs, der wie bei den Ausgangsprodukten **40** und **41** nur zwei Dubletts aufweist (Tabelle 2o).

Tabelle 2o: NMR-Daten der Benzimidazole in $CDCl_3$ [ppm]

	Nr.	a	b	c	$-\overset{|}{N}-CH_2-$	$-N=\overset{|}{C}-CH_2-$	$-CH_2-$
	**45**	8,51 d, 1H J_{ab}=2,1Hz	8,11 dd, 1H J_{bc}=8,8Hz	7,3o d, 1H	4,18 m_c, 2H	2,92 m_c, 4H	
	**46**	8,45 d, 1H J_{ab}=1,9Hz	8,o6 dd, 1H J_{bc}=8,8Hz	7,27 d, 1H	4,13 m_c, 2H	3,11 m_c, 2H	2,12 m_c, 4H
	**47**	8,54 d, 1H J_{ab}=2,1Hz	8,15 dd, 1H J_{bc}=9,1Hz	7,3o d, 1H	4,18 m_c, 2H	3,o9 m_c, 2H	1,94 m_c, 6H
	**48**	7,73 d, 1H J_{ab}=8,8Hz	7,17 d, 1H	-	4,13 m_c, 2H	3,13 m_c, 2H	2,12 m_c, 4H
	**49**	7,9o d, 1H J_{ab}=8,8Hz	7,21 d, 1H	-	4,21 m_c, 2H	3,2o m_c, 2H	1,94 m_c, 6H

8.3.2. IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren der Anilin-Derivate sind gekennzeichnet durch die Doppelbande der aromatischen Aminofunktion. Die durch die symmetrische und asymmetrische Streckschwingung entstehenden beiden scharfen Banden liegen im üblichen Bereich zwischen 3450 und 3300 cm^{-1} (Tabelle 16).
Die assoziierte Aminogruppe zeigt eine Bande bei 3200 cm^{-1}, die bei den chlorierten Verbindungen fehlt.
Das IR-Spektrum des Benzimidazols **47** (Abb. 16) zeigt deutlich den Verlust der primären Aminogruppe an; der Bereich zwischen 3500 und 3300 cm^{-1} ist transparent.

Abb. 16: IR-Spektrum des Benzimidazols **47** (KBr)

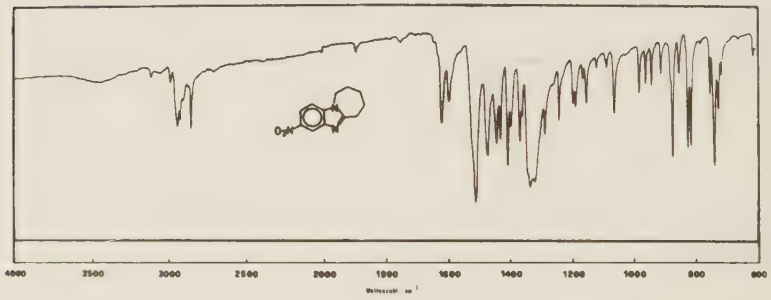
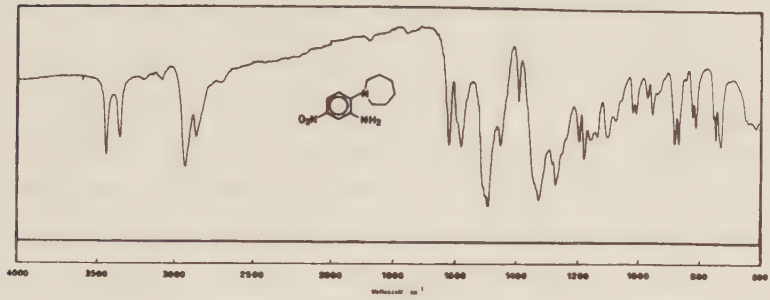


Abb. 17: IR-Spektrum von 5-Nitro-2-(1-perhydro-azepinyl)-anilin (**39**)



8.3.3. Massenspektroskopie

In den eingesetzten Anilin-Derivaten und den gewonnenen Benzimidazolen war das Molekülion auch der Basispeak. Die um vier Masseneinheiten niedrigeren Massenzahlen gegenüber den Ausgangsanilinen waren ein deutlicher Hinweis auf eine doppelte Dehydrierung. Die chlorhaltigen Anilin-Derivate **40** und **41** konnten aufgrund ihrer Isotopenverteilung als Monochlorprodukte identifiziert werden.

Die massenspektroskopische Fraktionierung der Anilin-Derivate verläuft über drei Wege:

a) Angriff am Aminheterocyclus wie bei den 2-tert.Amino-benzoesäuren,

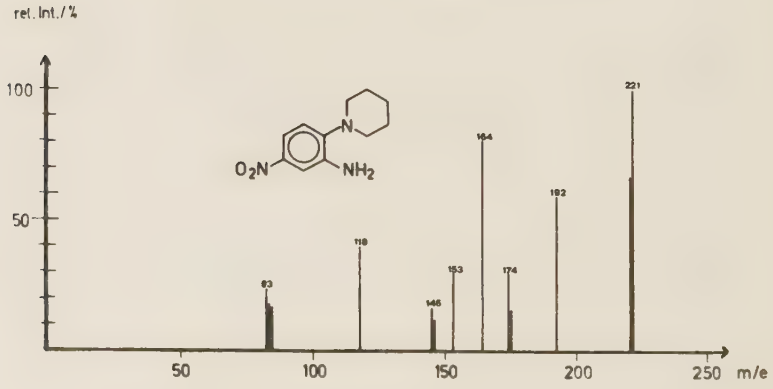
b) Abspaltung der Nitrogruppe und

c) Abspaltung des gesamten Aminheterocyclus (beim Piperidin-Derivat).

Das Fragment-Ion $M^{+\cdot}$-1 ist bei allen Anilin-Derivaten sehr ausgeprägt.

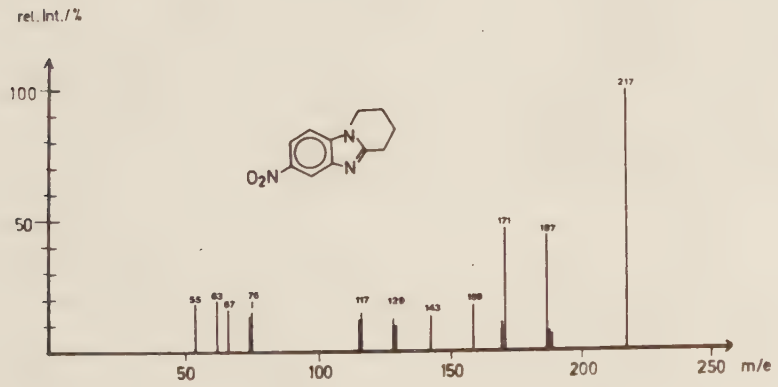
Das Fragmentierungsschema 4 zeigt die drei Abbauwege am Beispiel des 5-Nitro-2-piperidino-anilins (**38**). Der Hauptweg führt über m/e 192 ($M^{+\cdot}$-29) zu m/e 164 ($M^{+\cdot}$-57), dem Fragment-Ion mit der größten Intensität. Aus diesem kann im weiteren die Nitrogruppe entfernt werden, wobei m/e 118 entsteht.

Abb. 18: Massenspektrum von 5-Nitro-2-piperidino-anilin (**38**)

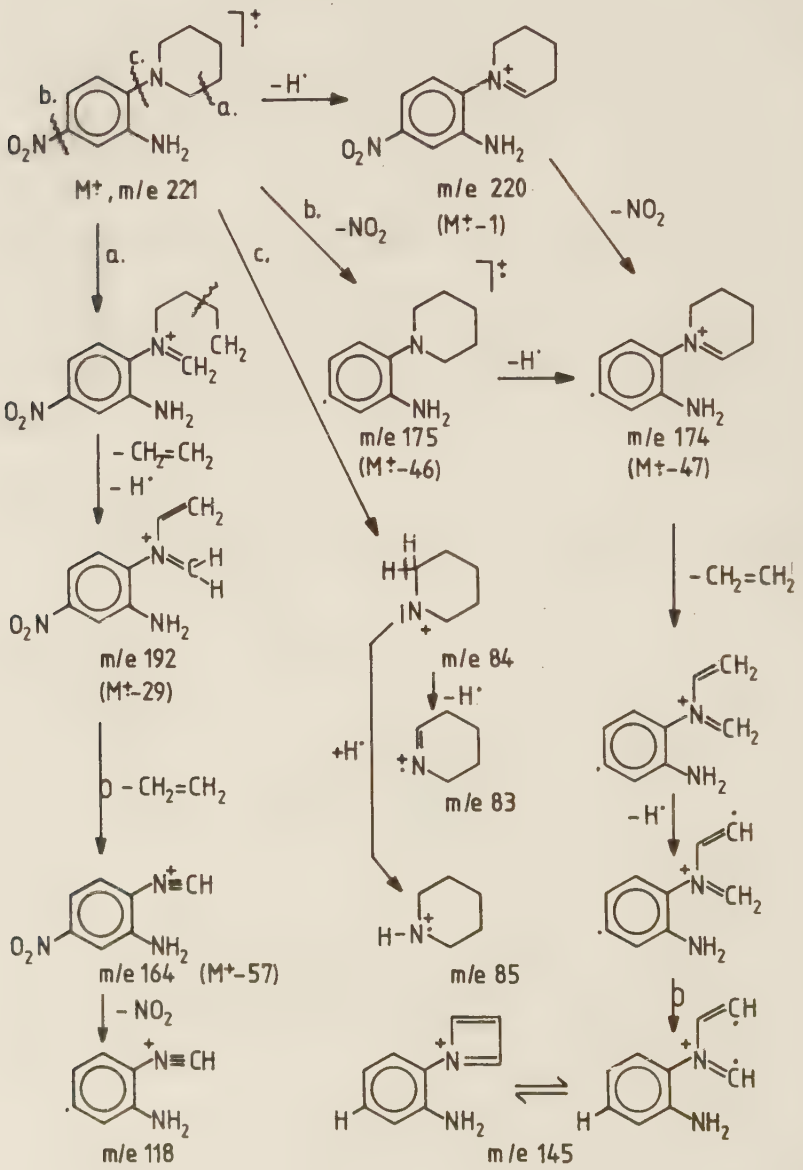


Die sofortige Abspaltung der Nitrogruppe aus dem Molekülion zu m/e 175 bzw. 174 ist dagegen untergeordnet.
Der dritte Weg - die Abspaltung des Piperidinrestes, der in den Fragment-Ionen m/e 83, m/e 84 und m/e 85 vorliegen kann - ist von geringerer Bedeutung. Beim Pyrrolidin-Derivat **37** entsteht auch m/e 164 nach Verlust von 43 Masseneinheiten als Fragment-Ion größter Intensität.
Die Molekülionen der Benzimidazol-Derivate weisen eine hohe Stabilität auf, was sich in der geringen Intensität der Fragment-Ionen in Vergleich zum Molekülion ausdrückt. Der Aminheterocyclus wird nur in geringem Ausmaß angegriffen. Erst nach Verlust der Nitrogruppe wird der Aminring aufgebrochen.

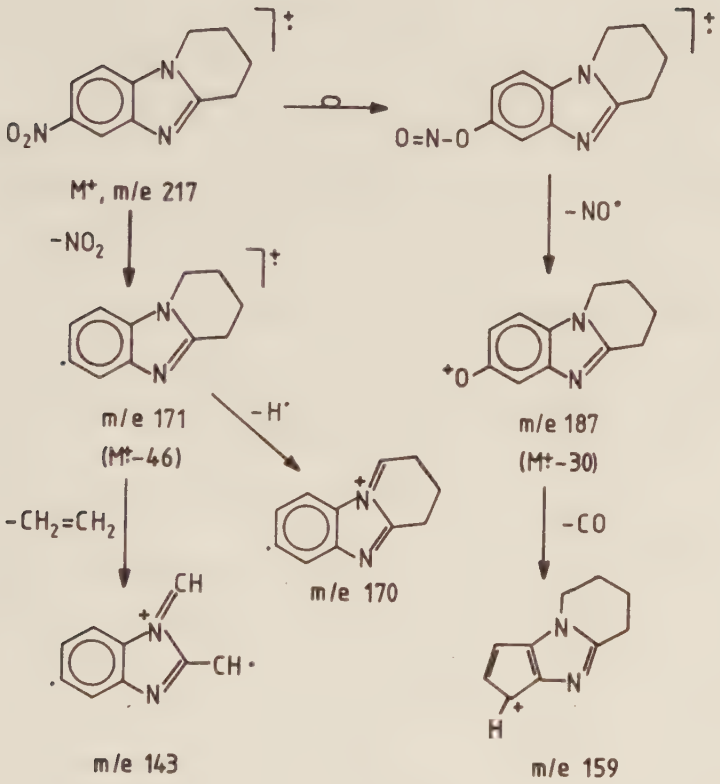
Abb. 19: Massenspektrum des Benzimidazols **46**



Fragmentierungsschema 4: 5-Nitro-2-piperidino-anilin (**38**)



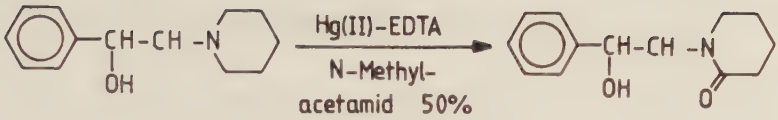
Fragmentierungsschema 5: Benzimidazol **46**



Die Bruchstücke größter Intensität m/e 171 ($M^{\ddagger}$-46), m/e 159 ($M^{\ddagger}$-58) und m/e 187 ($M^{\ddagger}$-3o) sind die typischen Fragmente von Nitrogruppen[30]. Erst aus m/e 171 wird Ethylen abgespalten, wobei m/e 143 entsteht.

9. Ergänzende Versuche zur Optimierung der Dehydrierung von nitrierten 2-tert.Amino-anilinen

Die geringfügige Variierung des Ethanolgehalts im Lösungsmittelgemisch von 5o auf 65 % bei der Dehydrierung der 2-tert.Amino-5-nitro-aniline hatte deutlich gezeigt, daß das Medium mindestens eine ebenso große Rolle für die Durchführung der Dehydrierungsreaktion spielt wie die Struktur des Substrats. Eine Verringerung des Wasseranteils im Lösungsmittel zur besseren Löslichkeit der Substanz hat zu erheblichen Ausbeuteminderungen geführt.
Deshalb wurde versucht, den weniger polaren Ethanolanteil im Dehydrierungsmedium durch organische Lösungsmittel mit bedeutend höheren Dielektrizitätskonstanten zu ersetzen, so daß trotz 5oproz. Wassergehalt eine gute Lösung der Nitroverbindungen erreicht wurde.
DMF und DMSO zeigten bei der Dehydrierung der Benzoesäure-Derivate, daß die Dehydrierung zugunsten von Nebenreaktionen weit zurückgedrängt wird.
Aufgrund ihrer guten Lösungseigenschaften und ihrer hohen Dielektrizitätskonstanten im Vergleich zu Wasser und Ethanol erschienen N-Methylformamid und N-Methylacetamid (ε_{25}o ca. 18o) als geeignete Lösungsmittel. Da sich bei N-Methylformamid im Blindversuch mehr als 12 % des üblicherweise eingesetzten Quecksilber(II)-EDTA als Quecksilber abschied, wurde N-Methylacetamid, welches nur 4 % Quecksilber lieferte, für weitere Versuche ausgewählt.



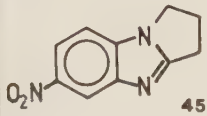
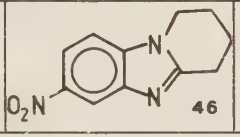
50 **51**

Ein Vorversuch mit dem Aminoalkohol **50**, der sich unter Standardbedingungen quantitativ zum Lactam **51** umsetzen ließ, ergab in 5oproz. N-Methylacetamid eine Hg-Abscheidung von 1o4 % berechnet auf 4 Oxidations-Äquivalente und lieferte 8o % Lactam **51**.

Ausgangsaminoalkohol **50** war dc nicht mehr nachzuweisen. Damit erwies sich das Lösungsmittel für Dehydrierungen als geeignet.

Exemplarisch für die Nitroanilin-Derivate wurden die Verbindungen **37** und **38** in 5oproz. wässrigem N-Methylacetamid dehydriert. Sowohl Ausbeute an Benzimidazol als auch Quecksilberabscheidung lagen etwa doppelt so hoch wie in 5oproz. Ethanol, was die folgende Tabelle 21 verdeutlicht.

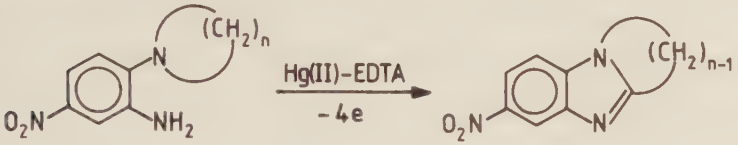
Tabelle 21: Dehydrierung der Nitroaniline **37** und **38** in verschiedenen Lösungsmitteln

aus Nr.	Dehydrierungsprodukt	Hg-Abscheidung ber. auf 4 Oxid.-Äquiv./ Ausbeute		
		5oproz. Ethanol	65proz. Ethanol	5oproz. N-Methylacetamid
37	 **45**	39%/33%	- / -	81%/7o%
38	 **46**	47,5%/42%	34%/34%	87%/85%

Trotz der bedeutend besseren Reaktivität in diesem sehr polaren Lösungsmittel, war es nicht möglich, die Nitroanilin-Derivate quantitativ zur Umsetzung zu bringen, wie es bei den nicht nitrierten Derivaten unter Standardbedingungen in 5oproz. Ethanol gelang.

1o. Diskussion der Ergebnisse der Dehydrierung von 2-tert.Amino-5-nitro-anilinen

Der Verlauf der Dehydrierung der Nitroanilin-Derivate zeigt, daß auch stark in ihrer Basizität herabgesetzte tertiäre Amine unter entsprechend gewählten Reaktionsbedingungen in mittleren bis guten Ausbeuten einer Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung zugänglich sind.



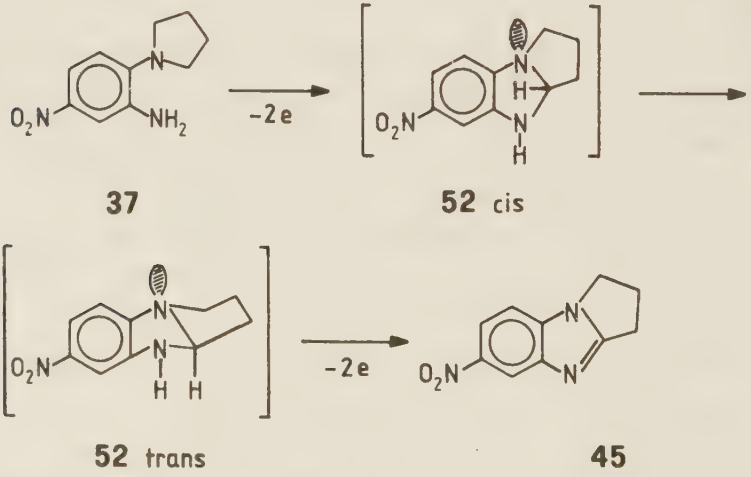
n = 4, 5, 6

Entsprechend früheren Erfahrungen mit der primären Aminofunktion als Nachbargruppe[3)4)53)] entstanden auch hier cyclische Amidine als hydrolysebeständige Dehydrierungsprodukte. Die Nachbargruppenbeteiligung aromatischer Aminogruppen muß als gesichert gelten[4)].

Die direkte Bindung sowohl der nucleophilen Aminonachbargruppe als auch des dehydrierbaren tertiären Amins an ein aromatisches System erlaubte noch eine quantitative Umsetzung zu den tricyclischen Benzimidazol-Derivaten (Tabelle 18, S. 92). Der zusätzliche Einfluß einer para-ständigen Nitrogruppe bewirkt eine starke Verminderung der Basizität des als Dehydrierungszentrum fungierenden Stickstoffs. Ein direkter Ver-

53) H.Möhrle und S.Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) 3o6, 2o9 (1973).

gleich zwischen der Reaktivität nitrierter und nicht nitrierter Modellsubstanzen war erschwert, da einige der Nitroanilin-Derivate in dem üblicherweise verwendeten 5oproz. Ethanol zu schwer löslich sind. Die durch ungenügende Lösung resultierende Ausbeuteverminderung ist bereits öfter beobachtet worden und kann nicht der verminderten Basizität des Amins allein zugeschrieben werden. So ist auch der Anstieg der Umsetzungsrate von 5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-anilin (**37**) über 5-Nitro-2-piperidino-anilin (**38**) zu 5-Nitro-2-(perhydroazepinyl)-anilin (**39**) sicherlich weitgehend eine Funktion der Löslichkeit, da nur **39** im siedenden Ansatz völlig gelöst vorlag. Eine stark unterschiedliche, ringgrößenabhängige Reaktivität war auch aufgrund früherer Ergebnisse[2)4)] nicht zu erwarten.



37 **52** cis

52 trans **45**

Im Gegensatz zu den Ergebnissen mit Hydroxynachbargruppen (vgl. S. 7o) tritt nämlich bei Aminonachbargruppen auch beim Pyrrolidin-Derivat in guten Ausbeuten doppelte Dehydrierung

ein, weil im postulierten Intermediärprodukt, einem Azapyrrolizidin, durch die Inversion des Stickstoffs - zumindest im N-Mercurierungsprodukt - eine trans-verknüpfte Konfiguration eingenommen werden kann. Auf diese Weise müßte auch beim Pyrrolidin-Derivat **37** eine doppelte Dehydrierung zum Amidin **45** über das nicht faßbare Aminal **52** ablaufen. Sorgt man für völlige Lösung der Ausgangsverbindungen im Reaktionsansatz, so findet man tatsächlich für das Pyrrolidin-Derivat eine ebenso gute Ausbeute wie für die Piperidin- und Perhydroazepin-Derivate.
65proz. Ethanol erwies sich jedoch bei allen Versuchen als ein schlecht geeignetes Reaktionsmedium, obwohl hierin - abgesehen von den chlorierten Nitroanilinen - völlige Lösung der Modellsubstanzen im siedenden Reaktionsansatz erzielt werden konnte. Die Verwendung des hochpolaren N-Methylacetamids als Lösungsmittel erbrachte bei den Nitroanilin-Derivaten **37** und **38** wenn auch keine quantitative Umsetzung, so doch gute Ausbeuten von 7o bzw. 85 % (vgl. Tab. 21, S.1o8).

Sorgt man für Lösung der Substanz, genügend hohen Wassergehalt und ausreichende Polarität des Lösungsmittels, so ist eine Optimierung der Reaktion zu erzielen.
Die N-Basizitätsverminderung durch die Nitrogruppe spielt offensichtlich im Vergleich mit der Beeinflussung der Reaktivität durch die Wahl des Lösungsmittels eine untergeordnete Rolle.
Bei dem in allen Lösungsmittelgemischen gut löslichen Perhydroazepin-Derivat **39** entstand sogar unter Standardbe-

dingungen in 5oproz. Ethanol 79% Amidin **47**, während Gerloff[4)] unter gleichen Bedingungen nur 67% des nicht nitrierten Analogen **44** erhalten hatte.

Die Tatsache, daß bei keinem der Nitro-Derivate quantitative Umsetzung erzielt wurde, läßt jedoch keinen Zweifel an einem Zusammenhang zwischen N-Basizität und Dehydrierungsrate.

Für den Ablauf der Dehydrierung muß sicher weniger die Basizität als vielmehr die Nucleophilie des Aminstickstoffs gegenüber dem Quecksilber(II)-EDTA-Komplex verantwortlich gemacht werden, jedoch kann man in diesem Falle davon ausgehen, daß Basizität und Nucleophilie weitgehend parallel laufen dürften.

Im Hinblick auf das inerte Verhalten von 1-(4-Nitrophenyl)-piperidin (**13**) gegenüber dem Dehydrierungsreagenz überrascht es, daß bei den 2-tert.Amino-5-nitro-anilinen ein Angriff des Quecksilber(II)-EDTA-Komplexes erfolgt. Zwar wird die Mesomeriefähigkeit des Nitroaromaten mit dem freien Elektronenpaar des Aminstickstoffs sterisch durch die ortho-Aminogruppe verringert werden und die Basizität des tertiären Amins auch durch einen gewissen +M-Effekt der Aminogruppe etwas zunehmen, doch sind diese Einflüsse allein nicht gravierend genug für eine befriedigende Erklärung, zumal nach der Hammett-Funktion der induktive Effekt der Nitrogruppe überwiegt.

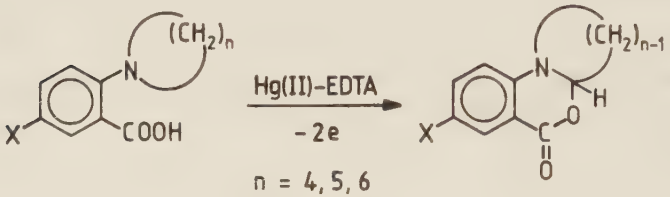
Es darf daher als wahrscheinlich angenommen werden, daß auch die primäre Aminogruppe eine Koordinationsstelle im N-mercurierten Komplex besetzt und das freie Elektronenpaar des

tertiären Amins nicht die einzige Bindung zum Quecksilber(II)-EDTA-Komplex darstellt. Möglicherweise ist das zu dehydrierende Molekül wie ein Chelat um das Quecksilber herum angeordnet, so daß es auch ohne einen ausgeprägt basischen tertiären Aminstickstoff zu einem N-mercurierten Komplex kommt, aus dem die Dehydrierung ablaufen kann. Damit käme der Aminonachbargruppe, neben ihrer Funktion als NH-acide Komponente in der intramolekularen Mannichreaktion zu reagieren, eine weitere Dimension zu, nämlich für die Komplexierung und damit für den Eintritt der Dehydrierung überhaupt mitverantwortlich zu sein.

11. Zusammenfassung

1. Als Modellsubstanzen wurden eine Reihe tertiärer aromatischer Amine mit ortho-ständiger Carboxyl- oder Methoxycarbonylfunktion, bzw. primärer Aminogruppe synthetisiert und charakterisiert.

2.



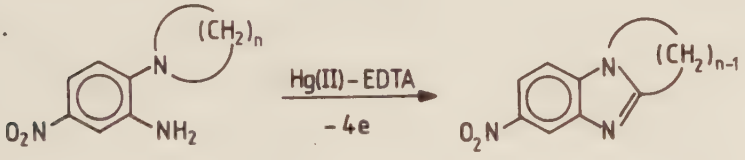
n = 4, 5, 6
X = -H, $-NO_2$

Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung ergeben die 2-tert.-Amino-benzoesäure-Derivate unter 2-Elektronenentzug cyclische acylierte N-O-Acetale.
Ein Nachbargruppeneffekt mit doppelter Dehydrierung, unter Bildung von Lactamcarbonsäuren, wird nicht beobachtet.
Mögliche Ursachen für das Ausbleiben einer weiteren Dehydrierung der Oxazinon-Derivate werden diskutiert. Zur Klärung werden NMR- und IR-spektroskopische Untersuchungen vorgenommen, um Aussagen über die Ringverknüpfung der Oxazinone machen zu können. Die Dehydrierungsraten der Benzoesäure-Derivate bestätigen die frühere Vermutung[10] für Nachbargruppen:
alkoholische -OH > phenolische -OH > Carboxylgruppe. Entsprechende nicht nitrierte Benzoesäuremethylester werden ebenfalls durch 2-Elektronenentzug zur Iminiumzwischenstufe

dehydriert. Da kein Nachbargruppeneffekt eintritt, werden beim Piperidin-Derivat Polymere als Endprodukt gefunden, während das Perhydroazepin-Derivat hauptsächlich unter Öffnung des Aminheterocyclus zum Aminoaldehyd hydrolysiert.

3. Eine zum tertiären Amin para-ständige Nitrogruppe ergibt, trotz des dadurch bedingten erheblichen Basizitätsverlusts des Aminstickstoffs, bei der Dehydrierung der freien Benzoesäuren keine signifikante Ausbeuteminderung gegenüber den nicht nitrierten Modellsubstanzen.

4.



n = 4,5,6

Dies gilt auch für in 5-Stellung nitrierte 2-tert.Aminoaniline im Vergleich zu den nitrofreien Analogen[4)], wenn für vollständige Lösung der schwerlöslichen Nitroverbindungen im Dehydrierungsansatz gesorgt wird.

Die schlechte Löslichkeit der Nitroverbindungen in 5oproz. Ethanol führte zur Untersuchung anderer Wasser-Lösungsmittel-Gemische als Medium für Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen, wobei sich in einigen Fällen 5oproz. N-Methylacetamid als sehr geeignet erwies.

5.

12 12 a

NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen beim Oxazinon **12** eine Hydrolyseempfindlichkeit, die in Lösung zu einem Gleichgewicht zwischen Oxazinonstruktur **12** und zwitterionischer Methyleniminiumstruktur **12 a** führt.

6. Durch Dehydrierung von 1-Phenylpiperidin in Anwesenheit von Acetylendicarbonsäurediethylester gelingt es erstmalig, bei einem in ortho-Stellung unsubstituierten aromatischen Amin ein als Zwischenprodukt postuliertes Enamin abzufangen, während ohne das Reagenz lediglich Polymerisation eintritt.

7. Bei den durch Nitrosubstitution in ihrer Basizität geschwächten aromatischen tertiären Aminen wird bei Modellsubstanzen ohne Nachbargruppe bzw. mit Methoxycarbonylfunktion in ortho-Stellung kein Angriff durch den Quecksilber(II)-EDTA-Komplex festgestellt. Die nitrierten Benzoesäure- bzw. Anilin-Derivate wurden jedoch dehydriert. Aufgrund dieser Beobachtung wird neben dem N-Elektronenpaar für die Bildung des N-mercurierten Komplexes eine weitere Koordinationsstelle über die ortho-ständige funktionelle Gruppe diskutiert. Dadurch ist bei der Dehydrierung schwach basischer

Amine eine chelatartige Bindung des zu dehydrierenden Moleküls mit dem Quecksilber(II)-EDTA-Komplex anzunehmen. Somit kommt einer Nachbargruppe außer der bisher allein bekannten Funktion, der sekundären Reaktionsbeteiligung nach der Dehydrierung, noch eine ganz neue Dimension zu, nämlich als zweizähnige Komponente die Bildung des N-mercurierten Komplexes und damit überhaupt erst eine Dehydrierung zu ermöglichen.

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte:

ermittelt mit Linströmapparatur,
Angaben in ^{o}C ohne Korrektur.

IR-Spektren:

Perkin-Elmer IR-Spektrophotometer 177.
Feststoffe als KBr-Presslinge, Öle in
Chloroform gegen reines Lösungsmittel.
Angaben in cm^{-1}.

NMR-Spektren:

60 MHz-Spektren: Perkin-Elmer R 24 B und Varian A 60 A
80 MHz-Spektren: Varian CFT 20

Die chemische Verschiebung ist in ppm
nach der δ-Skala gegenüber TMS als
innerem Standard angegeben. Bei der
Angabe der Multipizitäten bedeuten die
Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett,
dd = Doppeldublett, t = Triplett,
q = Quadruplett, m_c = Multiplett (Reso-
nanzlage auf das Zentrum bezogen),
J = Kopplungskonstante.

Elementaranalysen: Perkin-Elmer Modell 240.

Massenspektren: Finnigan 3500 GC/MS mit 9500 GC.
Varian CH-5/II (Inst. f. Anorganische Chemie und Strukturchemie, Inst. f. Organische Chemie, Universität Düsseldorf[+]).
Die Ionisationsspannung betrug immer 70 eV.

Dünnschichtchromatografie:
Grundausstattung der Fa. Desaga, Heidelberg; Plattengröße 20 x 20 cm, mit Kieselgel 60 F254 beschichtete DC-Alufolien (Merck 5554).
Laufstrecke: 13 - 15 cm.
Detektion: UV-Löschung, Dragendorff's-Reagenz[54] oder Joddämpfe[55].

Fließmittel(Flm.):
I : Aceton 60, Isopropanol 35, Eisessig 5
II : Chloroform 80, Isopropanol 20
III: Benzol 97, Ethanol 3
IV : Chloroform 80, Tetrachlorkohlenstoff 10, Essigester 10
V : Benzol 40, Essigester 20, Methanol 5
VI : Diisopropylether 80, Essigester 20.

54) H.Thies und F.W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).
55) F.Moll, Arch. Pharm. (Weinheim), 296, 205 (1963).

[+]) Herrn Prof. Dr. L.Birkofer, Direktor des Inst. f. Organische Chemie und Herrn Prof. Dr. W.Kuchen, Herrn Prof. Dr. D.Mootz, Direktoren des Inst. f. Anorganische Chemie und Strukturchemie, Herrn Dr. G.Schmidtberg und Herrn Dr. H.Keck danke ich für die Aufnahme von Massenspektren.

Darstellung der 2-tert.Amino-benzoesäuren

Allgemeine Vorschrift:

Die 2-tert.Amino-benzoesäuren wurden nach[13] aus 2-Brombenzoesäure und dem jeweiligen sekundären Amin unter der Katalyse von Kupfer(II)-bis-ethylendiaminsulfat hergestellt.

1,59 g (o,o1 mol) $CuSO_4$ und 1,2 g (o,o1 mol) Ethylendiamin wurden in 1oo ml Wasser gelöst und nach Zugabe von einem mol sek. Amins 2o,1 g (o,1 mol) 2-Brombenzoesäure unter Erwärmen eingetragen. Unter N_2-Begasung und Rückflußkühlung wurde 3o min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten entfernte man Kupfer durch H_2S-Fällung und schüttelte das Filtrat mit Ether aus. Der Etherextrakt enthielt Salicylsäure. Nach Neutralisation mit konz. NH_3 und Ansäuern der Lösung mit Essigsäure auf pH 4 wurden die 2-tert.Amino-benzoesäuren mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt und als bräunliche Öle erhalten, die sich aus Ether kristallisieren und aufreinigen ließen.

2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (2)

Schmp.: 87-88,5° (Ether), weiße Kristalle.
Ausbeute: 7,9 g (42 % d.Th.).
Rf-Wert: o,46 (Flm.I).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 191(M^+, 5o), 19o(26), 163(7o), 154(18), 146(25), 145(1oo), 144(16), 119(18), 118(29), 117(3o), 1o6(43), 1o5(32), 1o4(16), 91(21), 77(51), 7o(66), 65(25), 51(25).

IR-Spektrum (KBr): 355o-335o, 3o62, 294o, 1667 (breit), 16oo, 1482, 1341, 12o6, 1o38, 898, 84o, 773, 7o3.

NMR-Spektrum (d_6-DMSO): 13,45 (s, scharf, D_2O-Austausch, 1 H, -COOH), 7,4 (m_c, 2 aromat. H), 6,8 (m_c, 2 aromat. H), 3,18 (m_c, 4 H, $-\dot{N}-CH_2-$), 1,89 (m_c, 4 H, $-CH_2-$).

$C_{11}H_{13}NO_2$(191,2) Ber. C 69,1 H 6,85 N 7,3
Gef. C 69,4 H 6,99 N 7,3.

2-Piperidino-benzoesäure (**3**)

Schmp.: 88-89° (Ether); Lit.[13]: 88-89°, weiße Kristalle.
Ausbeute: 8,o g (41 % d.Th.).
Rf-Wert: o,51 (Flm.I).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 2o5(M^+, 1oo), 2o4(34), 186(18), 176(68), 158(66), 146(14), 132(26), 119(12), 1o6(34), 1o5(22), 84(46), 77(32).

IR-Spektrum (KBr): 35oo-325o, 2939, 1665 (breit), 159o, 1478, 13o8, 12o3, 1o2o, 87o, 768, 7o5.

NMR-Spektrum (d_6-DMSO): 18,18 (s, scharf, 1 H, -COOH), 7,97 (d, angespalten, 1 aromat. H), 7,5o (m_c, 3 aromat. H), 3,o5 (m_c, 4 H, $-\dot{N}-CH_2-$), 1,67 (m_c, 6 H, $-CH_2-$).

$C_{12}H_{15}NO_2$(2o5,3) Ber. C 7o,2 H 7,37 N 6,8
Gef. C 7o,7 H 7,52 N 6,8.

2-(1-Perhydroazepinyl)-benzoesäure (**4**)

Schmp.: 6o-61° (Ether), weiße Kristalle.
Ausbeute: 6,3 g (29 % d.Th.).
Rf-Wert: o,56 (Flm.I).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 219(M^+, 11), 19o(21), 177(12), 176(92), 175(13), 159(16), 158(91), 15o(15), 146(14), 145(44), 133(16), 132(1oo), 13o(16), 119(15), 118(26), 117(23), 1o6(65), 1o5(41), 91(21), 78(17), 77(72), 65(26).

IR-Spektrum (KBr): 36oo-33oo, 2935, 168o (breit), 1598, 1454, 133o, 1312, 119o, 1o98, 1o88, 1o38, 845, 778, 7o7.

NMR-Spektrum (d_6-DMSO): 17,3 - 18,3 (s, breit, 1 H, -COOH), 7,91 (d, angespalten, 1 aromat. H), 7,42 (m_c, 3 aromat. H), 3,25 (m_c, 4 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 1,73 (m_c, 8 H, $-CH_2-$).

$C_{13}H_{17}NO_2$(219,3) Ber. C 71,2 H 7,81 N 6,4
Gef. C 7o,9 H 7,94 N 6,1.

Darstellung der 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren

Allgemeine Vorschrift:

Nach Rupe[18] wurde 2-Chlorbenzoesäure nitriert und die rohe 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure nach den Angaben von Le Fevre[17] mit dem sekundären Amin umgesetzt.
Dazu wurden 21,o g (o,1 mol) 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure in 1,o mol des sekundären Amins gelöst und 1 h unter Rückflußkühlung im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 2oo ml Wasser zugegeben und mit ca. 75 ml konz. HCl angesäuert. Nach 1stdg. Stehen wurde die ausgefallene Säure auf einer Nutsche gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen und aus 5oproz. Isopropanol oder Ethanol umkristallisiert.
Durch 1stdg. Erhitzen von o,1 mol 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure in 1oo ml Ethanol mit o,3 mol des sek. Amins konnten ebenso gute Ausbeuten an 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuren erhalten werden.

5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzoesäure (**8**)

Schmp.: 22o-221° (5oproz. Ethanol), gelbe Kristalle;
Lit.: 217-219° [19].
Ausbeute: 24 g (82 % d.Th.).
Rf-Wert: o,71 (Flm.I).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 236(M^+, 56), 235(26), 2o9(12), 2o8(1oo), 191(16), 19o(36), 189(19), 116(11), 7o(46).

IR-Spektrum (KBr): 355o-335o, 2978, 1694 (breit), 16oo, 1562, 1513, 149o, 1314, 1274, 1257, 125o, 1138, 961, 8o7, 748, 72o.

NMR-Spektrum (d_6-DMSO): 13,1o (s, breit, D_2O-Austausch, 1 H, -COOH), 8,32 (d, 1 aromat. H), 8,o8 (dd, 1 aromat. H), 6,86 (d, 1 aromat. H), 3,35 (m_c, 4 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 1,94 (m_c, 4 H, $-CH_2-$), J_{ortho}= 9,4 Hz, J_{meta}= 2,8 Hz.

$C_{11}H_{12}N_2O_4$(236,2) Ber. C 55,9 H 5,12 N 11,9
Gef. C 56,1 H 5,26 N 12,o.

5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**)

Schmp.: 199-2oo° (5oproz. Isopropanol), gelbe Kristalle;
Lit.: 2o1° [17)19)].
Ausbeute: 2o,6 g (75 % d.Th.).
Rf-Wert: o,72 (Flm.I).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 25o(M^+, 2o), 221(82), 2o5(15), 2o3(71), 177(15), 157(16), 151(3o), 125(23), 119(16), 111(39), 1o9(27), 99(26), 97(51), 95(41), 85(55), 84(62), 83(56), 81(49), 71(79), 7o(23), 69(65).

IR-Spektrum (KBr): 3550-3350, 2945, 1645, 1608, 1530, 1479, 1347, 1325, 1205, 1060, 1020, 931, 849, 750, 710, 693.

NMR-Spektrum (d_6-DMSO): 13,57 (s, breit, D_2O-Austausch, 1 H, -COOH), 8,35 (d, 1 aromat. H), 8,15 (dd, 1 aromat. H), 7,18 (d, 1 aromat. H), 3,24 (m_c, 4 H, $-\dot{N}-CH_2-$), 1,61 (m_c, 6 H, $-CH_2-$), J_{ortho}= 9,2 Hz, J_{meta}= 2,8 Hz.

$C_{12}H_{14}N_2O_4$(250,3) Ber. C 57,6 H 11,19 N 5,6
Gef. C 57,6 H 10,90 N 5,8.

5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzoesäure (**10**)

Schmp.: 169-170° (50proz. Ethanol); Lit.[19]: 168-169°.
Ausbeute: 21,2 g (65 % d.Th.).
Rf-Wert: 0,74 (Flm.I).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 264(M^+; 31), 235(24), 222(14), 221(100), 203(42), 181(12), 180(13), 177(33), 151(14), 131(16), 98(11), 77(12), 76(16), 65(13), 55(18).

IR-Spektrum (KBr): 3550-3350, 2943, 1703, 1596, 1563, 1503, 1483, 1430, 1344, 1310, 1275, 1258, 1244, 1230, 1130, 1000, 820, 813, 749, 709, 647.

NMR-Spektrum (d_6-DMSO): 13,22 (s, scharf, D_2O-Austausch, 1 H, -COOH), 8,30 (d, 1 aromat. H), 8,09 (dd, 1 aromat. H), 7,06 (d, 1 aromat. H), 3,47 (m_c, 4 H, $-\dot{N}-CH_2-$), 1,58 (m_c, 8 H, $-CH_2-$), J_{ortho}= 8,9 Hz, J_{meta}= 2,7 Hz.

$C_{13}H_{16}N_2O_4$(264,3) Ber. C 59,1 H 6,10 N 10,6
Gef. C 59,0 H 6,22 N 10,6.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der Benzoesäure-Derivate

Die Dehydrierungen erfolgten nach dem von Möhrle und Gundlach[14] angegebenen Verfahren.
Dazu wurde jeweils die für 8 Oxidations-Äquivalente berechnete Menge an gelbem Quecksilberoxid (HgO) und Dinatriumethylendiamintetraacetat (Na_2EDTA) in 2o ml Wasser bei Raumtemperatur bis zur Lösung magnetisch gerührt.
Sofern nicht anders angegeben, wurde 1,o g der Ausgangssubstanz in 2o ml 96proz. Ethanol gelöst und diese Lösung zur im siedenden Wasserbad erwärmten und mit N_2 begasten Quecksilber(II)-EDTA-Lösung hinzugegeben. Unter Rückflußkühlung und N_2-Begasung wurde dieser Dehydrierungsansatz 6o min im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom elementaren Quecksilber abfiltriert und der Rückstand mit Wasser, Ethanol und Aceton, ggf. etwas Chloroform gelöst. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer von organischen Lösungsmitteln weitgehend befreit und die wässrige Lösung beim vorliegenden schwach sauren pH fünfmal mit 5o-1oo ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.
Die wässrige Phase wurde nach Neutralisieren bzw. Alkalisieren mit verd. NH_3 und Ausschütteln mit Chloroform durch DC-Kontrolle auf weitere Reaktionsprodukte hin untersucht.

Die im schwach sauren pH-Bereich ausgeschüttelten Gemische von Dehydrierungs- und Ausgangsprodukt wurden i.d.R. unter den im Einzelfall beschriebenen Bedingungen über Kieselgelsäulen getrennt und von ihren Nebenprodukten befreit. Die letzte Aufreinigung erfolgte durch Umkristallisation.
Die Bestimmung des abgeschiedenen Quecksilbers wurde nach Lösen der anhaftenden freien EDTA in 6N-NaOH durch rhodanometrische Titration[56] vorgenommen. Bei der Dehydrierung der Benzoesäure-Derivate wurde die abgeschiedene Quecksilbermenge jeweils auf 2 Oxidations-Äquivalente bezogen.

56) Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-tert.Amino-benzoesäuren

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (**2**)

1. in 5oproz. Ethanol

1,o g **2**, 4,53 g HgO und 7,79 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.). Die Hg-Abscheidung setzte nach ca. 5 min ein, die Lösung war nach einer h rötlich gefärbt.
Abgeschiedene Hg-Menge (berechnet auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber. 1o4,6 ml o,1N-NH_4SCN
Gef. 73,o ml o,1N-NH_4SCN (84,4 % d.Th.).

Die Chloroformextraktion im schwach sauren pH-Bereich ergab 1,5 g eines bräunlichen Öls, das über eine Kieselgelsäule (d=1,5 cm, l=25 cm, Kieselgel 6o (o,o63-o,2 mm), Elutionsmittel: $CHCl_3$/Isopropanol 8o/2o) getrennt wurde. Neben **2** wurde als Hauptprodukt **5** isoliert.

Perhydro-pyrrolo[1,2-b]benz-1,3-oxazin-5-on (**5**)

Schmp.: 41-43,5° (Petrolether 4o-6o°), weiße Kristalle mit bläulichem Schimmer.
Ausbeute: 365 mg **5** (37 % d.Th.).
Rf-Wert: o,79 (Flm.I).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 189($M^{\ddagger}$, 1oo), 188(26), 145(88), 144(99), 132(34), 117(32), 1o5(25), 1o4(81), 77(7o), 51(26).

IR-Spektrum (KBr): 298o, 1723, 161o, 1568, 1497, 1369, 131o, 1289, 1215, 1o27, 759.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,96 (d, aufgespalten, 1 aromat. H), 7,46 (dd, aufgespalten, 1 aromat. H), 6,85 (dd/d, aufgespalten, 2 aromat. H), 5,5o (m_c, 1 H,), 3,56 (m_c, 2 H, $-\overset{1}{N}-CH_2-$), 2,31 (m_c, 4 H, $-CH_2-$).

$C_{11}H_{11}NO_2$(189,2) Ber. C 69,8 H 5,86 N 7,4
Gef. C 69,8 H 6,o5 N 7,5.

Neben Oxazinon **5** enthielt der Ansatz vorwiegend Ausgangsprodukt **2**. Decarboxylierung trat nicht auf.

2. in 5oproz. DMSO

1,o g **2** in 2o ml DMSO, 4,53 g HgO und 7,8 g Na_2EDTA in 2o ml Wasser (8 Oxid.-Äquiv.). Wegen rasch einsetzender Hg-Abscheidung und starker Rotfärbung der Lösung wurde bereits nach 3o min abgebrochen.

Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber. 1o1,9 ml o,1N-NH_4SCN
Gef. 88,3 ml o,1N-NH_4SCN (84,4 % d.Th.).

Nach Abziehen der organischen Lösungsmittel fiel bei Wasserzugabe Oxazinon **5** aus. Im Chloroform-Extrakt des Filtrats blieb nach Abziehen des Lösungsmittels DMSO zurück. Nach Versetzen der DMSO-Lösung mit 4oo ml Wasser fiel beim Stehen in der Kälte weiteres Oxazinon **5** aus, das aus Petrolether 4o-6o° umkristallisiert wurde.
Ausbeute: 325 mg (33 % d.Th.).

Neben Oxazinon **5** enthielt der Ansatz noch Ausgangsprodukt **2**. Decarboxylierung trat nicht auf.

Hg(II)-acetat-Dehydrierung von 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (**2**)

1,o g **2** in 2o ml Ethanol, 6,6 g Hg(II)-acetat in 2o ml Was-

ser (8 Oxid.-Äquiv.).
Abgeschiedene Hg-Menge:

128 % (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.).

Neben Spuren von Oxazinon **5** und Ausgangsprodukt **2** enthielt der Ansatz als Hauptprodukt 1-Phenylpyrrolidin (**17**). (Charakterisierung unter Darstellung der 1-Phenylamine).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Piperidino-benzoesäure (**3**)

1,o g **3**, 4,42 g HgO und 7,64 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.). Die Quecksilberabscheidung setzte nach 2 min langsam ein. Die Lösung war bereits nach ca. 3o min orangerot, nach 1 h rotbraun gefärbt.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber. 1o1,9 ml o,1N-NH_4SCN
Gef. 67,o ml o,1N-NH_4SCN (65,8 % d.Th.).

Die Chloroformextraktion im schwach sauren pH-Bereich lieferte ein braunes Öl aus vielen Komponenten. Mit Petrolether ließ sich das farblose Hauptprodukt herauslösen, das nach mehrfachem Umkristallisieren aus Cyclohexan von fluoreszierenden Nebenprodukten befreit war und als **6** identifiziert wurde.

Perhydro-pyrido[1,2-b]benz-1,3-oxazin-6-on (**6**)

Schmp.: 7o-7o,5° (Cyclohexan), 71-72° (Ethanol), weiße Kristalle.
Ausbeute (nach 6fachem Umkrist. aus Cyclohexan):
212 mg **6** (21 % d.Th.).
Rf-Wert: o,81 (Flm.I).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 2o3(M^+; 92), 2o2(21), 159(1oo), 158(54), 146(21), 144(31), 132(33), 13o(44), 119(44), 117(21), 1o4(62), 93(39), 77(77), 55(21), 51(31).

IR-Spektrum (KBr): 2942, 1712, 1602, 1485, 1465, 1391, 1347, 1334, 1273, 1263, 1229, 1167, 1141, 1049, 1037, 990, 760, 691, 670.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,94 (d, aufgespalten, 1 aromat. H), 7,44 (dd, aufgespalten, 1 aromat. H), 6,92/6,85 (dd/d, aufgespalten, 2 aromat. H), 4,92 (m_c, 1 H, $-\overset{|}{N}-\overset{|}{C}H$), 3,46 ($m_c$, breit, 1 H, $-\overset{|}{N}-\overset{|}{C}H-$, äquatorial), 2,75 ($m_c$, breit, 1 H, $-\overset{|}{N}-\overset{|}{C}H-$, axial), 2,2 - 1,2 ($m_c$, breit, 6 H, $-CH_2-$).

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203,2) Ber. C 70,9 H 6,45 N 6,9
Gef. C 70,9 H 6,65 N 6,7.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-(1-Perhydroazepinyl)-benzoesäure (**4**)

1,0 g **4**, 3,95 g HgO und 6,79 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.). Die Quecksilberabscheidung setzte viel später und langsamer ein als bei **2** und **3**. Der Ansatz war nach 1 h nur sehr schwach rötlich gefärbt.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber. 91,2 ml 0,1N-NH_4SCN
Gef. 33,5 ml 0,1N-NH_4SCN (36,7 % d.Th.).

Das aus der Chloroformextraktion bei pH 4 gewonnene schwach gelbe Öl bestand hauptsächlich aus der Ausgangssäure **4** und Oxazinon **7**.
Trennung über Kieselgelsäule (d = 1,5 cm, l = 35 cm, Kieselgel 60 (0,063 - 0,2 mm), Elutionsmittel: $CHCl_3$/Isopropanol 80/20).

Perhydro-azepino[1,2-b]benz-1,3-oxazin-5-on (**7**)

Schmp.: 94-95° (Cyclohexan), weiße Kristalle.

Ausbeute (nach Kristallisation aus Cyclohexan):
280 mg (28 % d.Th.).
Rf-Wert: 0,83 (Flm.I).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 217($M^{+\cdot}$, 44), 173(44), 172(20), 161(30), 158(40), 146(28), 145(42), 144(49), 133(20), 132(57), 130(23), 119(44), 117(21), 105(33), 104(66), 77(100), 51(37).

IR-Spektrum (KBr): 2935, 1710, 1606, 1486, 1396, 1361, 1344, 1334, 1299, 1252, 1206, 1182, 1163, 1040, 762, 692.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,00 (d, aufgespalten, 1 aromat. H), 7,48 (dd, aufgespalten, 1 aromat. H), 6,96 (dd/d, aufgespalten, 2 aromat. H), 5,25 (m_c, 1 H, $^{-N}_{=O}\!\times_H$), 3,64 (m_c, breit, Triplettstruktur, 2 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 2,4-2,0 (m, breit, 6 H, $-CH_2-$).

$C_{13}H_{15}NO_2$(217,3)	Ber.	C 71,9	H 6,96	N 6,5
	Gef.	C 72,0	H 7,13	N 6,4.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzoesäure (8)

1. in 50proz. DMSO

1,0 g 8 in 20 ml DMSO, 3,67 g HgO und 6,37 g Na_2EDTA in 20 ml H_2O.
Die Hg-Abscheidung setzte erst nach 30 min ein und war nach einer h noch so gering, daß die Reaktionszeit auf 2 h verlängert wurde.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 84,7 ml 0,1N-NH_4SCN
Gef.: 22,0 ml 0,1N-NH_4SCN (26 % d.Th.).

Der von Quecksilber und Lösungsmittel befreite Ansatz enthielt noch DMSO. Nach Zugabe von Wasser fiel in der Kälte Substanz aus, die hauptsächlich aus 1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin (**15**) bestand, das durch Kristallisation aus Methanol rein erhalten wurde. Die Chloroformausschüttelung der neutralisierten wässrigen Lösung enthielt DMSO und ein Gemisch von Ausgangssäure **8**, **15** und Oxazinon **16**. Trennung von **15** und **16** erfolgte über eine Säule (Kieselgel o,o63 - o,2 mm, l = 3o cm, d = 1,5 cm, Elutionsmittel: Benzol/Ethanol 97/3), wobei das Ausgangsprodukt auf der Säule blieb.

7-Nitro-perhydropyrrolo[1,2-b]benz-1,3-oxazin-5-on (**16**)

Schmp.: 131,5-133,5°, (Benzol/Petrolether);
Lit.[19] 128-13o°.
Ausbeute: 45 mg (5 % d.Th.) (nach Kristallisation aus Benzol/Petrolether 4o-6o°).
Rf-Wert: o,65 (Flm.II).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 234(M^+, 78), 233(26), 191(15), 19o(1oo), 189(78), 184(22), 149(19), 144(22), 76(21), 75(23).

IR-Spektrum (KBr): 2934, 1725, 162o, 1579, 1523, 15o3, 1445, 1329, 1197, 1152, 1116, 11o6, 859, 749.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,8o (d, 1 aromat. H), 8,26 (dd, 1 aromat. H), 6,74 (d, 1 aromat. H), 5,58 (m_c, 1 H,), 3,67 (m_c, 2 H, $-N-CH_2-$), 2,34 (m_c, 4 H, $-CH_2-$).
J_{ortho} = 9,2 Hz, J_{meta} = 2,6 Hz.

$C_{11}H_{1o}N_2O_4$ (234,2) Ber. C 56,4 H 4,46 N 12,o
Gef. C 56,3 H 4,38 N 12,2.

1-(4-Nitrophenyl)-pyrrolidin (**15**)

Schmp.: 167-168,5° (Methanol); Lit.[21] 166-168°.
Ausbeute: 490 mg (60 % d.Th.).
Rf-Wert: 0,72 (Flm.II).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 193(15), 192(M^+, 100), 191(77), 162(11), 146(22), 145(39), 136(37), 90(12), 77(15), 76(14), 43(18).

IR-Spektrum (KBr): 2978, 2861, 1600, 1573, 1519, 1478, 1467, 1407, 1342, 1295, 1197, 1159, 1110, 823, 752.

NMR-Spektrum (DMSO-d_6): 8,04 (dd, 2 aromat. H), 6,59 (dd, 2 aromat. H), 3,37 (m_c, 4 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 1,98 (m_c, 4 H, $-CH_2-$). J_{ortho}= 9,5 Hz, J_{meta}= 2,2 Hz.

$C_{10}H_{12}N_2O_2$(192,2) Ber. C 62,5 H 6,29 N 14,6
Gef. C 62,3 H 6,33 N 14,4.

2. Bei der Reaktion von 1,0 g **8** in 20 ml DMSO mit 6,37 g Na_2EDTA in 20 ml H_2O (ohne HgO) unter den bei 1. beschriebenen Bedingungen wurden dc nur Spuren des Decarboxylierungsproduktes **15** nachgewiesen.

3. Bei der Reaktion von 1,0 g **8** in 20 ml DMSO mit 6,37 g Na_2EDTA und 50 mg HgO (katalytische Menge) in 20 ml H_2O unter den bei 1. beschriebenen Bedingungen wurden dc auch nur Spuren von **15** nachgewiesen.
Durch Zugabe von weiteren 3,62 g HgO (8 Oxid.-Äquiv.) zum Ansatz unter den bei 3. beschriebenen Bedingungen lief die Reaktion in 1 h wie bei 1. beschrieben ab.

4. in Dioxan/Wasser

1,0 g **8** in 35 ml Dioxan, 3,68 g HgO und 6,37 g Na_2EDTA in 25 ml H_2O.

Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 85,o ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 62,5 ml o,1N-NH_4SCN (74 % d.Th.).

Blinddehydrierungen von Dioxan verschiedener Qualität ergaben stark differierende Hg-Abscheidungen von über 1oo % bezogen auf 2 Oxid.-Äquiv. von **8**. Dioxan erwies sich daher als nicht geeignetes Lösungsmittel. Bei der Aufarbeitung des Ansatzes wurden dc Spuren von **16**, ca. 1o % **15**, hauptsächlich jedoch Ausgangsmaterial **8** gefunden.

5. in 5oproz. DMF

1,o g **8** in 2o ml DMF, 3,64 g HgO und 6,38 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.) in 2o ml H_2O.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 84,7 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 18,o ml o,1N-NH_4SCN (21,3 % d.Th.).

Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Dehydrierung in DMSO beschrieben. Da das DC nur Spuren des Oxazinons **16** zeigte, wurde auf eine Säulentrennung verzichtet.
Ausbeute: 44o mg **15** (54,1 % d.Th.).

6. in Ethylenglykolmonoethylether/Wasser

1,o g **8** in 4o ml Ethylenglykolmonoethylether, 3,67 g HgO und 6,37 g Na_2EDTA in 2o ml H_2O (8 Oxid.-Äquiv.).
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 84,7 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 5,5 ml o,1N-NH_4SCN (6,5 % d.Th.).

Durch Kristallisation aus der von Lösungsmittel befreiten wässrigen Lösung und aus deren Chloroformextrakt wurden 35o mg **15** (43 % d.Th.) isoliert. Oxazinon **16** war nicht enthalten.

7. in 5oproz. N-Methylacetamid

1,o g **8** in 2o ml N-Methylacetamid, 3,67 g HgO und 6,3o g

Na_2EDTA in 2o ml H_2O (8 Oxid.-Äquiv.).
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 84,7 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 8,8 ml o,1N-NH_4SCN (1o,3 % d.Th.).

Durch Kristallisation aus der von Lösungsmittel befreiten wässrigen Lösung und aus deren Chloroformextrakt wurden 41o mg **15** (54,4 % d.Th.) isoliert. Oxazinon **16** wurde nur in Spuren gefunden.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**)

1. in 5oproz. Ethanol

1,o g **9** in 2o ml Ethanol, 3,46 g HgO und 5,95 g Na_2EDTA in 2o ml H_2O (8 Oxid.-Äquiv.).
Die Hg-Abscheidung setzte nach 5-1o min langsam ein. Die Lösung verfärbte sich von gelb nach orangerot.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 79,9 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 58,3 ml o,1N-NH_4SCN (72,9 % d.Th.).

Das aus der Chloroformextraktion bei pH 4 gewonnene Gemisch enthielt Ausgangssäure **9** und Oxazinon **11**, das durch mehrfaches Umkristallisieren isoliert wurde. Decarboxylierungsprodukt **13** wurde nicht gefunden.

8-Nitro-perhydro-pyrido[1,2-b]benz-1,3-oxazin-6-on (**11**)

Schmp.: 154,5-155,5° (Essigester/Petrolether 4o-6o°).
Ausbeute: 52o mg (51,6 % d.Th.).
Rf-Wert: o,71 (Flm.II).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 248(M^+, 6o), 2o4(1oo), 2o3(31), 189(24), 177(17), 175(21), 165(26), 15o(26), 131(29), 1o3(14), 76(33), 75(24), 67(5o), 55(31).

IR-Spektrum (KBr): 2945, 1724, 16o5, 1569, 15o2, 1447, 1325, 13o9, 128o, 1265, 1259, 1226, 1135, 1o41, 832, 75o.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,78 (d, 1 aromat. H), 8,25 (dd, 1 aromat. H), 6,88 (d, 1 aromat. H), 5,o3 (m_c, 1 H, $\begin{matrix}-N\\-O\end{matrix}\!\!>\!C\!\!<_H$),
3,95 - 3,65 (m, 1 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$, Dublettstruktur, äquatorial),
3,1o - 2,65 (m, 1 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$, Triplettstruktur, axial),
2,4 - 1,4 (m, 6 H, $-CH_2-$).
J_{ortho}= 9,3 Hz, J_{meta}= 2,8 Hz.

$C_{12}H_{14}N_2O_4$(25o,3)	Ber.	C 58,1	H 4,87	N 11,3
	Gef.	C 58,1	H 4,86	N 11,5.

2. in 5oproz. DMSO

1,o g **9** in 2o ml DMSO, 3,46 g HgO und 5,95 g Na_2EDTA in 2o ml H_2O (8 Oxid.-Äquiv.).
Die Hg-Abscheidung setzte nach 5-1o min ein, die Lösung verfärbte sich im Laufe der Dehydrierung dunkelbraun.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 79,9 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 81,5 ml o,1N-NH_4SCN (1o2 % d.Th.).

Aufarbeitung wie bei der Dehydrierung von **8** unter 1. beschrieben. Ausgangsmaterial **9** wurde nur noch in Spuren gefunden.
Ausbeute: 585 mg Oxazinon **11** (58 % d.Th.),
65 mg **13** (8 % d.Th.).

1-(4-Nitrophenyl)-piperidin (**13**)

Schmp.: 1o3,5°; Lit.[21] 1o2-1o3°.
Ausbeute: 65 mg (8 % d.Th.).
Rf-Wert: o,6o (Flm.III).

Massenspektrum: M+e (rel.Int.%) = 2o6(M^+, 89), 2o5(1oo), 165(18), 16o(1o), 159(27), 15o(21), 12o(14), 1o4(1o), 1o3(1o), 78(12), 77(25), 76(15), 55(13), 51(13).

IR-Spektrum (KBr): 2938, 2845, 1593, 1573, 15o3, 147o, 1325, 13o9, 1245, 12oo, 111o, 821, 755.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,o3 (dd, 2 aromat. H), 6,73 (dd, 2 aromat. H), 3,4o (m_c, 4 H, $-\dot{N}-CH_2-$), 1,66 (m_c, 6 H, $-CH_2-$). J_{ortho}= 9,5 Hz J_{meta}= 2,1 Hz.

$C_{11}H_{14}N_2O_2$(2o6,3) Ber. C 64,1 H 6,84 N 13,6
Gef. C 64,3 H 6,95 N 13,7.

Hg(II)-acetat-Dehydrierung von 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**)

1. in 5oproz. DMSO

1,o g 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**) in 2o ml DMSO, 5,o9 g Hg(II)-acetat in 2o ml H_2O (8 Oxid.-Äquiv.).
Da sofort Substanzfällungen auftraten, wurde nur 3o min dehydriert.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 79,9 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 47,5 ml o,1N-NH_4SCN (59,4 % d.Th.).

Der Ansatz wurde durch Ausschütteln mit Chloroform aufgearbeitet. Die nach Abziehen des Lösungsmittels zurückgebliebene DMSO-Lösung enthielt Ausgangsprodukt **9** und Decarboxylierungsprodukt **13**. Die im Reaktionsansatz ausgefallene Substanz war in Wasser und organischen Lösungsmitteln schwer löslich und enthielt quecksilberhaltige Produkte. Oxazinon wurde nur in Spuren im DC gefunden.

2. in 5oproz. Ethanol

1,o g 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure in 3o ml Ethanol, 5,o9 g Hg(II)-acetat in 3o ml H_2O (8 Oxid.-Äquiv.).
Es wurde kein Quecksilber abgeschieden.
Nach Aufarbeitung mit Chloroform zeigte das DC größere Anteile an Polymeren, Ausgangsmaterial **9** und Decarboxylierungsprodukt **13**. Oxazinon **11** war nicht enthalten.

Dehydrierungsversuche von **9** mit anderen Quecksilberverbindungen

Die Reaktion von 1,o g **9** mit 8 Oxid.-Äquiv. Quecksilber(II)-chlorid in 5oproz. Ethanol zeigte kaum Umsetzung.
Die Reaktion von 1,o g **9** mit 8 Oxid.-Äquiv. Quecksilber(II)-oxid bzw. Quecksilber(II)-nitrat in 5oproz. DMSO lieferte hauptsächlich mercurierte Produkte. Elementares Quecksilber schied sich dabei nicht ab. **11** entstand dabei nicht, **13** nur in Spuren.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzoesäure (**10**)

1,o g **10**, 3,28 g HgO und 5,66 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.).
Die Quecksilberabscheidung setzte sehr langsam ein und blieb gering.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 75,6 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 28,5 ml o,1N-NH_4SCN (37,7 % d.Th.).

Der durch Chloroformausschüttelung bei pH 4 aus dem Filtrat gewonnene Extrakt enthielt Ausgangssäure **10**, Oxazinon **12** und Decarboxylierungsprodukt **14**. Die Trennung der Produkte erfolgte über eine Säule (Kieselgel 6o, o,o63-o,2 mm, l=1oo cm, d=1 cm, Eluationsmittel: Benzol/Ethanol 95/5).

3-Nitro-perhydro-azepino[1,2-b]benz-1,3-oxazin-5-on (**12**)

Schmp.: 124,5° (Essigester/Petrolether 4o-6o°).
Ausbeute: 155 mg (16 % d.Th.).
Rf-Wert: Substanz in allen Flm. uneinheitlich aufgrund des Gleichgewichts mit offener Methyleniminiumstruktur **12 a**.

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 262($M^{\cdot +}$, 1oo), 218(9o), 2o6(51), 2o3(45), 191(3o), 19o(56), 189(51), 178(23), 177(45), 164(4o), 149(51), 131(67), 117(22), 1o4(23), 1o3(24), 89(23), 77(32), 76(61), 75(45), 56(29), 41(81).

IR-Spektrum (KBr): 294o, 173o, 161o, 1578, 15o1, 1447, 1342, 1282, 126o, 1221, 1163, 111o, 819, 752.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,87 (d, 1 aromat. H), 8,28 (dd, 1 aromat. H), 6,92 (d, 1 aromat. H), 5,32 (m_c, 1 H, $^{-N}_{-O}{>}C{<}_{H}$), 4,1 - 3,25 (m, breit, Quadruplettstruktur, 2 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 2,35 - 2,o5 (m, breit, 2 H, $-\overset{|}{N}-\overset{|}{\underset{-O}{C}}-CH_2-$), 2,o5 - 1,4 (m, breit, 6 H, $-CH_2-$).

NMR-Spektrum der cyclischen Oxazinonstruktur **12** in Pyridin-d_5 (vor Hydrolyse):

8,98 (d, 1 aromat. H), 8,3o (dd, 1 aromat. H), 6,98 (d, 1 aromat. H), 5,36 (m_c, 1 H, $^{-N}_{-O}{>}C{<}_{H}$), 3,95 - 3,1o (m, 2 H, $-N-CH_2$), 2,2 - 1,8 (m, 2 H, $-\overset{|}{N}-\overset{|}{\underset{-O}{C}}-CH_2-$), 1,8 - 1,1 (m, 6 H, $-CH_2-$).

NMR-Spektrum der offenen Methyleniminiumstruktur **12a** in Pyridin-d_5 (nach 1wöchiger Hydrolyse):

9,81 (t, 1 H, $\overset{+|}{-N}=\overset{|}{C}-H$), 9,23 (d, 1 aromat. H), 8,34 (dd, 1 aromat. H), 6,82 (d, 1 aromat. H), 3,24 (m_c, 2 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 2,85 (m_c, 2 H, $\overset{+|}{-N}=\overset{|}{C}-CH_2-$, D_2O-Austausch), 1,8 - 1,1 (m, 6 H, $-CH_2-$).

$C_{13}H_{14}N_2O_4$(262,3) Ber. C 59,5 H 5,38 N 1o,7
Gef. C 59,8 H 5,5o N 1o,7.

1-(4-Nitrophenyl)-perhydroazepin (14)

Schmp.: 7o-71° (Ethanol); Lit.[22] 74-76°.
Ausbeute: 3o mg (4 % d.Th.).
Rf-Wert: o,62 (Flm.III).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 22o(M^+, 1oo), 219(22), 191(62), 176(17), 177(22), 165(25), 151(13), 15o(11), 145(12), 136(13), 12o(11), 1o4(1o), 8o(1o), 78(11), 77(18), 57(23).

IR-Spektrum (KBr): 2935, 2861, 1599, 158o, 152o, 1473, 14o9, 13o3, 1275, 1196, 1185, 1172, 1113, 999, 9o4, 826, 757.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,o9 (dd, 2 aromat. H), 6,61 (dd, 2 aromat. H), 3,58 (m_c, 4 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 1,63 (m_c, 8 H, $-CH_2-$).

$C_{12}H_{16}N_2O_2$(22o,3) Ber. C 65,4 H 7,32 N 12,7
Gef. C 65,6 H 7,38 N 12,8.

Mangan(IV)-oxid-Oxidation der Benzoesäure-Derivate

Allgemeine Vorschrift:

Die Oxidation erfolgte nach Meth-Cohn[19] mit aktiviertem Mangan(IV)-oxid in Chloroform als inertem Lösungsmittel. 1,o g der entsprechenden Säure gelöst in 3o ml Chloroform wurde jeweils mit 1o,o g Mangan(IV)-oxid in Suspension über 16 h bei Raumtemperatur magnetisch gerührt. Durch ein doppeltes Faltenfilter wurde das Mangan(IV)-oxid abfiltriert und mit Chloroform mehrmals gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. vak. blieben Gemische von entsprechendem Oxazinon und Ausgangssäure zurück, die sc getrennt wurden.

Die Oxazinone waren mit den durch Dehydrierung gewonnenen Substanzen identisch.

Perhydro-pyrido[1,2-b]benz-1,3-oxazin-6-on (**6**)

Isolierung und Reinigung erfolgte durch mehrfaches Umkristallisieren aus Cyclohexan.
1,0 g **3** lieferten 240 mg **6** (24 % d.Th.).
Schmp.: 71-72° (Cyclohexan).

7-Nitro-perhydro-pyrrolo[1,2-b]benz-1,3-oxazin-5-on (**16**)

Die eingeengte Chloroformlösung wurde auf Kieselgel aufgezogen und über eine Kieselgelsäule chromatographiert (Kieselgel 60, 0,063-0,2 mm, l=30 cm, d=1,5 cm, Elutionsmittel: Benzol/Ethanol 97/3).
1,0 g **8** lieferten 390 mg **16** (40 % d.Th.).
Schmp.: 132-134° (Essigester/Petrolether 40-60°);
Lit.[19] 128-130°.

8-Nitro-perhydro-pyrido[1,2-b]benz-1,3-oxazin-6-on (**11**)

Isolierung und Reinigung erfolgte durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester/Petrolether 40-60°.
1,0 g **9** lieferten 385 mg **11** (39 % d.Th.).
Schmp.: 155-156° (Essigester/Petrolether 40-60°);
Lit.[19] 150°.

3-Nitro-perhydro-azepino[1,2-b]benz-1,3-oxazin-5-on (**12**)

Da beim Chromatographieren Zersetzungen auftraten, wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester/Petrolether 40-60° vom Ausgangsmaterial abgetrennt.
3,0 g **10** lieferten 950 mg **12** (32 % d.Th.).
Schmp.: 124° (Essigester/Petrolether 40-60°).

Darstellung der 1-Phenylamine

1-Phenylpyrrolidin (**17**)

8,6 g rohe 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzoesäure (**2**) wurden im Feinvakuum der Destillation über eine Widmer-Kolonne unterworfen. Bei Ölbadtemperaturen von ca. 2oo° ging **17** bei o,1 Torr im Temperaturbereich zwischen 75 und 9o° als farbloses Öl über.
$Sdp._{o,3}$: 9o°; Lit.[21] $Sdp._{13}$: 12o°.
n_D^{2o} = 1,582o; Lit.[21] n_D^{2o} = 1,5821.
Ausbeute: 4,25 g (65 % d.Th.).
Rf-Wert: o,85 (Flm.I).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 2977, 2841, 16o8, 1595, 15o3, 1486, 1464, 137o, 1345, 1185, 1159, 992.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,21 (m_c, 2 aromat. H), 6,6o (m_c, 3 aromat. H), 3,25 (m_c, 4 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 1,96 (m_c, 4 H, $-CH_2-$).

$C_{1o}H_{13}N$(147,2) Ber. C 81,6 H 8,9o N 9,5
Gef. C 81,8 H 8,98 N 9,5.

1-Phenylpiperidin (**18**)

Nach von Braun[24] wurde Anilin mit 1,5-Dibrompentan zu cyclisiert.
Das schwach braune Öl wurde durch Vakuumdestillation aufgereinigt.
$Sdp._{25}$: 141-143°; Lit.[21] $Sdp._{1o}$: 118°.
n_D^{19} = 1,562o; Lit.[25] n_D^{19} = 1,5619.
Ausbeute: 3,2 g (4o % d.Th.).
Rf-Wert: o,6o (Flm.IV).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 293o, 159o, 1378, 133o, 1233, 1129, 1o23, 914.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,4-6,6 (m, 5 aromat. H), 3,12 (m_c, 4 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 1,6o (m_c, 6 H, $-CH_2-$).

$C_{11}H_{15}N$(161,3)	Ber.	C 82,o	H 9,38	N 8,7
	Gef.	C 82,3	H 9,47	N 8,7.

Darstellung der 1-(4-Nitrophenyl)-amine

Allgemeine Vorschrift:

o,1 mol 1-Chlor-4-nitrobenzol wurde mit o,3 mol des jeweiligen sekundären Amins in 8o-1oo ml Ethanol 5 h unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wurde auf 2oo ml Eis gegeben, der Niederschlag mit reichlich Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

1-(4-Nitrophenyl)-pyrrolidin (**15**)

Schmp.: 167-168,5° (Ethanol); Lit.[21] 166-168°.
Ausbeute: 14,6 g (76 % d.Th.).

1-(4-Nitrophenyl)-piperidin (**13**)

Schmp.: 1o3,5° (Ethanol); Lit.[21] 1o2-1o3°.
Ausbeute: 7,1 g (34,5 % d.Th.).

1-(4-Nitrophenyl)-perhydroazepin (**14**)

Die Umkristallisation aus Ethanol allein bewirkte keine ausreichende Reinigung von unumgesetztem 1-Chlor-4-nitrobenzol. Deshalb wurde das Rohprodukt nach Lellmann[26] in konz. HCl

gelöst und das tertiäre Amin durch Alkalisieren mit konz. NH_3 ausgefällt und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.
Schmp.: 71° (Ethanol); Lit.[22] 74-76°.
Ausbeute: 9,3 g (42 % d.Th.).

Natriumborhydrid-Reduktion des Oxazinons **11**

3oo mg (1,2 mmol) **11** wurden in 4o ml Methanol gelöst und vorsichtig unter Eiskühlung mit einer Lösung von 457 mg (12 mmol) Natriumborhydrid in 1o ml Methanol versetzt. Nach 16 h Rührens bei Raumtemperatur wurde unter Rückflußkühlung 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Ansäuern mit 2o ml 3N-HCl wurde 1 h unter Rühren gekocht, danach mit NaOH neutralisiert und 3mal mit 15o ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase enthielt zahlreiche farblose und gelbe Produkte, unter denen 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure (**9**) als Hauptprodukt identifiziert wurde. Das Gemisch wurde über eine Säule (Kieselgel o,o63-o,2 mm, l=35 cm, d=1,5 cm, Elutionsmittel: $CHCl_3$/Isopropanol 8/2) getrennt und **9** nach Umkristallisation aus Ethanol gewonnen.
Schmelzpunkt und Spektren waren mit synthetisiertem **9** identisch.
Ausbeute: 9o mg **9** (29,3 % d.Th.).

Darstellung von 1-Phenylpiperidon-(2) (**20**)

5-Bromvaleriansäure wurde mit Thionylchlorid zum Säurechlorid umgesetzt (82 % d.Th.). Nach Manhas und Jeng[32] wurden 11,2 g 5-Bromvalerylchlorid mit 5,5 g Anilin zu 5-Brom-N-phenylvalerylamid kondensiert.
Schmp.: 94° (Benzol/Petrolether 4o-6o°); Lit.[32] 95-97°.
Ausbeute: 11,94 g (84 % d.Th.).

2,5 g 5-Brom-N-phenylvalerylamid (o,o1 mol) wurden nach[32] in 25 ml flüssigem Ammoniak mittels 55o mg elementarem Natrium unter $Fe(NO_3)_3$-Katalyse zu **20** cyclisiert. Die Substanz wurde nach Verdunsten des Ammoniaks mit Benzol extrahiert, das Rohprodukt durch Mikrosublimation gereinigt und aus Ether umkristallisiert.
Schmp.: 1o1° (Ether); Lit.[32] 1o1-1o2°.
Ausbeute: 42o mg (24,6 % d.Th.).
Rf-Wert: o,28 (Flm.V).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 175(M^+, 1oo), 174(1o), 146(2o), 119(94), 118(24), 1o6(98), 1o5(12), 1o4(16), 91(12), 77(4o), 7o(2o), 55(16), 51(2o).

IR-Spektrum (KBr): 295o, 1632, 1588, 1482, 1422, 1342, 1322, 13o3, 1237, 1178, 1159, 114o, 1o68, 97o, 763, 7oo.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,27 (m_c, 5 aromat. H), 3,62 (m_c, 2 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 2,54 (m_c, 2 H, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-$), 1,92 ($m_c$, 4 H, $-CH_2-$).

$C_{11}H_{13}NO$(175,2) Ber. C 75,4 H 7,48 N 8,o
Gef. C 75,7 H 7,58 N 7,9.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-Phenylpiperidin (**18**)

1,o g **18** in 2o ml Ethanol, 5,38 HgO, 9,32 g Na_2EDTA und 2,o g (o,o12 mol) Acetylendicarbonsäurediethylester in 2o ml Wasser (8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA). Die Lösung war nach 1 h rotbraun gefärbt.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 124,1 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 13o,o ml o,1N-NH_4SCN (1o4,7 % d.Th.).

Nach Alkalisieren mit konz. NH_3 wurde mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Das Reaktionsgemisch enthielt viele Produkte, jedoch kein Ausgangsmaterial und keinen Acetylendicarbonsäurediethylester. Durch SC (Kieselgel o,o63-o,2 mm, l=55 cm, d=3,5 cm, Elutionsmittel: $CHCl_3$/$CHCl_4$/Essigester 8o/1o/1o) wurde das Hauptprodukt **21** isoliert.

2-(1-Phenyl-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridyl)-maleinsäurediethylester (**21**)

Schmp.: 79,5-8o° (Cyclohexan).
Ausbeute: 27o mg (13,3 % d.Th.).
Rf-Wert: o,49 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 329(M^+, 1oo), 3oo(2o), 284(2o), 257(12), 256(3o), 255(22), 254(31), 183(16), 182(21), 1o4(15), 77(22).

IR-Spektrum (KBr): 3o58, 297o, 1712, 169o, 16o3, 159o, 156o, 1491, 1455, 1347, 132o, 127o, 1259, 1189, 1147, 1o42, 1o32, 1o19, 833, 747, 692.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,4-6,8 (m, 6 H, davon 5 aromat. H und 1 H: -C(-OOC)=C(-COO-)-H), 5,46 (s, 1 H, -N-CH=), 4,4o (q, 2 H, -O-CH_2-), 3,61 (m, 2 H, -N-CH_2-), 2,17 (m_c, 4 H, -CH_2-), 1,36/1,26 (2 t, sich überlagernd, 6 H, -CH_3).

$C_{19}H_{23}NO_4$(329,4) Ber. C 69,3 H 7,o4 N 4,3
Gef. C 69,3 H 7,16 N 4,2.

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **18** ohne Acetylendicarbonsäurediethylester führte unter Abscheidung von 128 % Hg (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.) zu Polymerisation. Das Lactam 1-Phenylpiperidon-(2) (**20**) war im Reaktionsgemisch nicht enthalten.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-Phenylpyrrolidin (**17**)

1,o g **17** in 2o ml Ethanol, 5,88 g HgO, 1o,11 g Na_2EDTA und 2,o g (o,o12 mol) Acetylendicarbonsäurediethylester in 2o ml Wasser (8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA). Der Ansatz war nach 1 h braungrün und teerig. Ein analog zu **21** zu formulierendes Anlagerungsprodukt konnte nicht isoliert werden. Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.): 67 %.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Piperidino-benzoesäure (**3**) mit Acetylendicarbonsäurediethylester

1,o g **3** in 2o ml Ethanol, 4,42 g HgO, 7,64 g Na_2EDTA und 2,o g Acetylendicarbonsäurediethylester in 2o ml Wasser (8 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA). Die Aufarbeitung mit Chloroform und adsorptive Filtration über eine kurze Säule von Aluminiumoxid ergab ein Gemisch von ca. 75 % **3** und 11 % Oxazinon **6**. Ein analog zu **21** zu formulierendes Anlagerungsprodukt konnte nicht isoliert werden.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 1o1,9 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 33,2 ml o,1N-NH_4SCN (32,6 % d.Th.).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-(4-Nitrophenyl)-piperidin (**13**)

1,o g **13** in 3o ml Ethanol, 4,2o g HgO und 7,22 g Na_2EDTA in 25 ml Wasser (8 Oxid.-Äquiv.). Der Ansatz veränderte sich (auch bei verlängerter Reaktionszeit) nicht.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 97,2 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 7,5 ml o,1N-NH_4SCN (7,7 % d.Th.).

95o mg **13** wurden unverändert zurückgewonnen.

Darstellung der Methylester der Benzoesäure-Derivate

Allgemeine Vorschrift[34]:

1,o g des jeweiligen Benzoesäure-Derivates in 3o ml Methanol wurde unter Eiskühlung mit soviel einer etherischen Diazomethanlösung - bereitet durch alkalische Spaltung von Nitrosomethylharnstoff - versetzt bis keine Gasentwicklung mehr eintrat. Nach Abziehen der Lösungsmittel wurden die Ester der Nitrobenzoesäuren als gelbe Festsubstanzen erhalten und aus Ethanol umkristallisiert. Die Ester der nicht nitrierten Benzoesäuren fielen als schwach gelbe Öle an und wurden durch Kugelrohrdestillation aufgereinigt.

5-Nitro-2-piperidino-benzoesäuremethylester (**23**)

Schmp.: 68° (Ethanol).
Ausbeute: 88o mg (83,3 % d.Th.).
Rf-Wert: o,51 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 264(M^+, 3o), 25o(15), 249(1oo), 235(16), 231(12), 2o3(29), 185(1o), 84(1o), 76(1o).

IR-Spektrum (KBr): 2948, 1712, 16o2, 1568, 15o2, 1485, 1441, 131o, 127o, 1237, 1212, 1129, 1o24, 982, 93o, 913, 815, 753.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,57 (d, 1 aromat. H), 8,17 (dd, 1 aromat. H), 6,95 (d, 1 aromat. H), 3,92 (s, 3 H, $-O-CH_3$), 3,27 (m_c, 4 H, $-N-CH_2-$), 1,7o (m_c, 6 H, $-CH_2-$).

$C_{13}H_{16}N_2O_4$(264,3) Ber. C 59,1 H 6,1o N 1o,6
Gef. C 59,3 H 6,27 N 1o,7.

5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzoesäuremethylester (**24**)

Schmp.: 1o1-1o2° (Ethanol).

Ausbeute: 875 mg (83 % d.Th.).
Rf-Wert: o,47 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 278(M^{+}, 45), 263(58), 259(15), 257(13), 246(15), 245(1oo), 2o3(46), 193(11), 177(25), 131(18), 76(17), 55(17), 45(31).

IR-Spektrum (KBr): 295o, 1713, 16o2, 1569, 15o3, 1485, 1442, 134o, 1315, 1275, 123o, 12o1, 1127, 998, 98o, 9o8, 823, 816, 81o, 754, 737.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,49 (d, 1 aromat. H), 8,13 (dd, 1 aromat. H), 6,91 (d, 1 aromat. H), 3,92 (s, 3 H, $-O-CH_3$), 3,45 (m_c, 4 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 1,67 (m_c, 8 H, $-CH_2-$).

$C_{14}H_{18}N_2O_4$(278,3) Ber. C 6o,4 H 6,52 N 1o,1
Gef. C 6o,6 H 6,63 N 1o,1.

2-Piperidino-benzoesäuremethylester (**24**)

Sdp.$_{.76o}$: 218° (Mettler FP 5).
Ausbeute: 81o mg **24** (76 % d.Th.).
Rf-Wert: o,55 (Flm.VI).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 219(M^{+}, 24), 2o5(13), 2o4(77), 19o(26), 188(18), 186(56), 159(17), 158(1oo), 148(34), 145(13), 132(44), 13o(3o), 117(15), 1o5(38), 1o4(25), 91(24), 84(27), 66(86), 65(13), 55(16), 51(25).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3ooo, 2942, 2859, 28o6, 1725, 1712, 16oo, 1488, 145o, 1434, 1381, 13oo, 1255, 1132, 1114, 1o84, 1o52, 924.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,7 - 6,8 (m, 4 aromat. H), 3,88 (s, 3 H, $-O-CH_3$), 2,99 (m_c, 4 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 163 (m_c, 6 H, $-CH_2-$).

$C_{13}H_{17}NO_2$(219,3) Ber. C 71,2 H 7,81 N 6,4
Gef. C 7o,5 H 7,81 N 6,5.

2-(1-Perhydrazepinyl)-benzoesäuremethylester (**25**)

Sdp.$_{760}$: 214° (Mettler FP 5).
Ausbeute: 83o mg (78 % d.Th.).
Rf-Wert: o,55 (Flm.VI).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 233(M^+, 19), 218(22), 19o(65), 172(13), 164(12), 159(16), 158(1oo), 148(22), 146(28), 145(29), 144(16), 133(13), 132(78), 13o(25), 119(2o), 118(2o), 117(2o), 1o5(41), 1o4(26), 91(39), 77(1oo), 51(24).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3ooo, 2936, 2858, 1713, 1598, 1489, 1446, 1434, 1391, 1286, 1273, 1247, 1185, 1166, 1133, 1o81, 9o1.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,5 - 6,6 (m, 4 aromat. H), 3,86 (s, 3 H, -O-CH_3), 3,32 (m_c, 4 H, -N-CH_2-), 1,63 (m_c, 8 H, -CH_2-).

$C_{14}H_{19}NO_2$(233,3) Ber. C 72,1 H 8,21 N 6,o
Gef. C 71,9 H 8,34 N 6,3.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-tert.Amino-5-nitro-benzoesäuremethylester **22** und **23**

5-Nitro-2-piperidino-benzoesäuremethylester (**22**)

o,5 g **22**, 1,56 g HgO und 2,72 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.). Unter Standardbedingungen trat sowohl bei **22** wie bei **23** keine Quecksilberabscheidung ein. Ca. 9o % der Ester wurden

unverändert zurückgewonnen. Dc konnten Spuren der Benzoesäure-Derivate **9** bzw. **10** identifiziert werden.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-tert.Amino-benzoesäure-methylester **24** und **25**

2-Piperidino-benzoesäure-methylester (**24**):

35o mg **24**, 1,38 g HgO und 2,38 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.). Die Lösung verfärbte sich in 1 h gelb-braun.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 31,9 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 37,2 ml o,1N-NH_4SCN (116,7 % d.Th.).

Nach Alkalisieren mit NH_3 ergab der Chloroformextrakt ein Gemisch vieler Reaktionsprodukte sowie polymerer Anteile. Der uneinheitliche Reaktionsverlauf läßt auf eine Dehydrierung bis zur Iminiumstufe schließen.

2-(1-Perhydroazepinyl)-benzoesäuremethylester (**25**):

5oo mg **25**, 1,86 g HgO und 3,19 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.). Nach 1 h hat die Lösung Rosafärbung angenommen.
Hg-Abscheidung (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 42,9 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 51,8 ml o,1N-NH_4SCN (12o,73 % d.Th.).

Nach Alkalisieren mit NH_3 ergab der Chloroformextrakt des Dehydrierungsansatzes neben einigen polymeren Anteilen als definiertes Hauptprodukt den offenkettigen Aminoaldehyd **26** und zahlreiche Produkte geringerer Konzentration.

2-(6-Oxo-hexyl)-amino-benzoesäuremethylester (**26**)

Farbloses Öl.
Ausbeute: 155 mg (3o % d.Th.).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%)(GC-MS) = 249(M^+, 7), 231(2), 221(9), 165(11), 164(1oo), 133(33), 132(86), 119(14), 1o5(24), 1o4(22), 92(19), 78(18), 77(81).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3377, 294o, 2863, 2735, 1725, 168o, 16o9, 1583, 1516, 1459, 1438, 1327, 126o, 1167, 1152, 1118, 1o87.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 9,77 (t, 1 H, $-C\overset{H}{\underset{O}{<}}$, J= 1,65 Hz), 7,88 (dd, 1 aromat. H), 7,68 (breit, D_2O-Austausch, 1 H, $-\overset{|}{N}-H$), 7,34 (m_c, 1 aromat. H), 6,7o-6,45 (m, 2 aromat. H), 3,84 (s, 3 H, $-O-CH_3$), 3,19 (m_c, 2 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 2,46 (m_c, $-CH_2-C\overset{H}{\underset{O}{<}}$), 1,57 ($m_c$, 6 H, $-CH_2-$).

$C_{14}H_{19}NO_3$(249,3).

Mit Wanzlick's-Reagenz[57] wurde der Aldehyd **26** derivatisiert.

N,N'-Diphenyl-tetrahydroimidazol-Derivat des Aminoaldehyds **26**:

Schmp.: 85° (Methanol).
Rf-Wert: o,58 (Flm.VI).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%)(3o eV) = 443(M^+, nur bei extremer Verstärkung sichtbar), 327(1), 232(2), 224(19), 223(1oo), 2oo(2), 186(5), 174(3), 164(2), 158(2), 146(4), 132(9), 12o(1o), 1o7(9), 1o6(12), 1o4(5), 91(2), 77(4).

57) H.-W.Wanzlick und W.Löchel, Chem. Ber. 86, 1463 (1953).

IR-Spektrum (KBr): 3365, 3o58, 2938, 285o, 1678, 1596, 158o, 1519, 151o, 15o2, 1474, 1433, 1387, 137o, 133o, 1318, 126o, 1238, 1169, 75o, 742, 691.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 7,85 (dd, angespalten, 1 aromat. H), 7,5 (breit, D_2O-Austausch, 1 H, -N-H), 7,26 (m_c, 5 aromat. H), 6,9-6,35 (m, 8 aromat. H), 5,41 (t, 1 H, H-C(-N-)(-N-)), 3,81 (s, 3 H, $-O-CH_3$), 3,64 (s, 4 H, $-N-CH_2-CH_2-N-$), 3,o4 (m_c, 2 H, $-N-CH_2-$), 1,95 (m_c, 2 H, $-CH_2-C$(-N-)(-N-)), 1,7-1,1 (m, 6 H, $-CH_2-$).

$C_{28}H_{33}N_3O_2$(443,6).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 8-Nitro-perhydro-pyrido-[1,2-b]benz-1,3-oxazin-6-on (11)

Jeweils
1,o g **11**, 2,57 g HgO und 3,oo g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.).

1. in 75 ml Ethanol/3o ml Wasser, 1 h

Keine Hg-Abscheidung, **11** wurde quantitativ zurückgewonnen.

2. in 75 ml Ethanol/3o ml Wasser, 18 h

Hg-Abscheidung (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.): 3,1 %.
11 wurde quantitativ zurückgewonnen.

3. in 25 ml DMSO/25 ml Wasser

Sofort bei Zugabe von **11** gelöst in DMSO zur siedenden wässrigen Lösung fiel **11** aus.

4. in 2o ml DMF/2o ml 3proz. Essigsäure, 1 h

Gegen Ende der Reaktionszeit fielen geringe Substanzmengen aus.
Hg-Abscheidung (ber. auf 2 Oxid.-Äquiv.): 12,1 %,
Hg-Abscheidung bei Blinddehydrierung von DMF mit gleichen Mengen (ber. auf 2 Äquivalente): 7,5 %.
Die Aufarbeitung zeigte keine Dehydrierungsprodukte, **11** wurde quantitativ zurückgewonnen.

Darstellung der 2-tert.Amino-5-nitro-aniline

Nach Spiegel und Utermann[48] wurden zunächst aus 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol und den sekundären Aminen die 1-(2,4-Dinitrophenyl)-amine **35**, **31** und **36** erhalten.

1-(2,4-Dinitrophenyl)-pyrrolidin (**35**)

Schmp.: 1o2° (Ethanol); Lit.[49] 1o2°.
Ausbeute: 27,8 g (95 % d.Th.).
Rf-Wert: o,57 (Flm.III).

IR-Spektrum (KBr): 2993, 296o, 288o, 2865, 161o, 1575, 1525, 1494, 1382, 1326, 13o4, 1271, 1255, 1167, 959, 817, 744.

$C_{1o}H_{11}N_3O_4$ (237,2).

1-(2,4-Dinitrophenyl)-piperidin (**31**)

Schmp.: 91° (Ethanol); Lit.[48] 92°.
Ausbeute: 3o,6 g (98 % d.Th.).
Rf-Wert: o,82 (Flm.I).

IR-Spektrum (KBr): 2941, 2915, 285o, 1598, 1572, 1527, 1499, 1321, 13oo, 128o, 1265, 1255, 124o, 1213, 1161, 113o, 936, 915, 82o, 742.

$C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251,2).

1-(2,4-Dinitrophenyl)-perhydroazepin (**36**)

Schmp.: 1o2° (Ethanol).
Ausbeute: 19,5 g (99,3 % d.Th.).
Rf-Wert: o,66 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 265(M^+, 4), 248(28), 2o2(18), 189(15), 188(18), 163(36), 148(36), 142(17), 133(17), 129(24), 118(4o), 116(31), 1o4(47), 1o3(42), 1o2(51), 91(27), 9o(45), 77(83), 76(72), 75(1oo), 74(45), 63(45), 62(47), 56(56), 54(87).

IR-Spektrum (KBr): 3118, 2939, 2925, 2855, 16o2, 1572, 1518, 15o2, 1488, 145o, 1432, 14o1, 1325, 1278, 1258, 1241, 12o2, 1182, 1177, 1147, 1125, 11o2, 1o63, 998, 812, 741, 736.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 8,63 (d, 1 aromat. H), 8,18 (dd, 1 aromat. H), 7,o8 (d, 1 aromat. H), 3,4o (m_c, 4 H, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 1,69 (m_c, 8 H, $-CH_2-$).

$C_{12}H_{15}N_3O_4$(265,3) Ber. C 54,3 H 5,7o N 15,8
Gef. C 54,3 H 5,77 N 15,9.

Partielle Reduktion der 1-(2,4-Dinitrophenyl)-amine

Nach[48] wurde schonend mit der einer Nitrogruppe äquivalenten Menge Zinn(II)-chlorid reduziert. Dazu wurden jeweils 1o,o g der Dinitroverbindung (ca. o,o4 mol) in 1oo ml konz. HCl gelöst und unter Eiskühlung eine Lösung von 3o g $SnCl_2$ (ca. o,12 mol) in 6o ml konz. HCl tropfenweise so zugefügt, daß die Temperatur 1o° nicht überstieg. Der Ansatz blieb 3 h kalt stehen. Nach Alkalisieren durch tropfenweise Zugabe von 6N-NaOH unter Eiskühlung wurde die Lösung 3mal mit je 25o ml Ether ausgeschüttelt. Das aus Ether erhaltene Gemisch wurde sc getrennt (Kieselgel o,o63-o,2 mm, l=65 cm, d=4,5 cm, Elutionsmittel: $CHCl_3$/ CCl_4/ Essigester 8o/12/8). Die partielle Reduktion von **35** ergab:

5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-anilin (**37**)

Schmp.: 76° (Benzol/Petrolether 4o-6o°); Lit.[49] 79-8o°.
Ausbeute: 5,o g (57,3 % d.Th.).
Rf-Wert: o,38 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 2o7(M^+, 1oo), 2o6(38), 178(15), 164(47), 16o(19), 132(14), 118(23), 78(1o), 7o(18).

IR-Spektrum (KBr): 34o8, 3334, 297o, 284o, 163o, 1575, 151o, 1484, 1463, 131o, 128o, 124o, 1115, 11o5, 962, 868, 746.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 19, S. 94.

$C_{1o}H_{13}N_3O_2$(2o7,2) Ber. C 58,o H 6,32 N 2o,3
Gef. C 58,o H 6,42 N 2o,2.

Von der Säule wurden weiterhin isoliert:
15 mg des Isomeren von **37** 2-Nitro-3-(1-pyrrolidinyl)-anilin (o,1 % d.Th.) und
68o mg Ausgangsmaterial **35** (6,8 % d.Th.).

Die partielle Reduktion von **31** ergab:

5-Nitro-2-piperidino-anilin (**38**)

Schmp.: 83° (Ligroin 1oo-14o°); Lit.[48] 86°.
Ausbeute: 2,8 g (34 % d.Th.).
Rf-Wert: o,55 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 221(M^+, 1oo), 22o(67), 192(59), 175(16), 174(3o), 164(8o), 153(3o), 146(12), 145(16), 118(4o), 85(16), 84(17), 83(23).

IR-Spektrum (KBr): 342o, 3335, 2935, 28o5, 16o9, 157o, 15oo, 1485, 1322, 1279, 1268, 1228, 11o9, 951, 872, 752, 73o.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 19, S. 94.

$C_{11}H_{15}N_3O_2$(221,3) Ber. C 59,7 H 6,83 N 19,o
Gef. C 59,8 H 6,89 N 19,2.

2-Chlor-3-nitro-6-piperidino-anilin (**40**)

Schmp.: 1o2°)Ligroin 1oo-14o°); Lit.[26] 111,5°.
Ausbeute: 1,21 g (12 % d.Th.).
Rf-Wert: o,66 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 255(M^+, 1oo), 254(29), 226(22), 2o8(2o), 198(64), 187(15), 152(38), 141(13), 117(14), 9o(14), 84(22).

IR-Spektrum (KBr): 3421, 3323, 2937, 28o6, 1598, 156o, 15o7, 1466, 1443, 1334, 1279, 1233, 1133, 11o4, 972, 862, 816, 731.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 19, S. 94.

$C_{11}H_{14}ClN_3O_2$(255,7) Ber. C 51,7 H 5,52 N 16,4
Gef. C 51,6 H 5,55 N 16,5.

Die partielle Reduktion von **36** ergab:

5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-anilin (**39**)

Schmp.: 61° (Benzin 6o-8o°); Lit.[5o] 67°.
Ausbeute: 4,2 g (47 % d.Th.).
Rf-Wert: o,62 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 235(M^+, 8), 192(31), 178(23), 166(18), 164(61), 153(34), 145(23), 132(39), 119(27), 118(89), 1o5(23), 93(26), 92(29), 91(39), 78(46), 69(33), 65(57), 57(55), 55(1oo).

IR-Spektrum (KBr): 3439, 335o, 2932, 286o, 162o, 158o, 1492, 1329, 1274, 1196, 1182, 116o, 1137, 11o3, 88o, 857, 812, 749, 733.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 19, S. 94.

$C_{12}H_{17}N_3O_2$(235,3) Ber. C 61,2 H 7,28 N 17,9
Gef. C 61,o H 7,36 N 17,7.

2-Chlor-3-nitro-6-(1-perhydroazepinyl)-anilin (**41**)

Schmp.: 69-7o° (Benzin 6o-8o°).
Ausbeute: 7o5 mg (6,9 % d.Th.).
Rf-Wert: o,69 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 269(M^+, 9), 226(15), 198(31), 187(23), 166(31), 152(63), 141(23), 131(2o), 118(17), 117(53), 1o5(21), 1o4(21), 99(17), 98(2o), 91(19), 9o(47), 83(24), 78(38), 77(3o), 76(33), 69(25), 63(33), 55(1oo).

IR-Spektrum (KBr): 344o, 3343, 294o, 286o, 16o8, 1568, 15o6, 1476, 1451, 1339, 1281, 118o, 1161, 97o, 812, 734.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 19, S. 94.

$C_{12}H_{16}ClN_3O_2$(269,7) Ber. C 53,4 H 5,98 N 15,6
Gef. C 53,2 H 6,13 N 15,7.

Von der Säule wurden weiterhin isoliert:

43o mg **47** (4,3 % d.Th.), Schmp. 17o,5° und
2oo mg Ausgangsmaterial **36** (2 % d.Th.).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-tert.Amino-5-nitro-aniline

Die Dehydrierungen wurden nach[14] mit 8 Oxidations-Äquivalenten Hg(II)-EDTA durchgeführt. Im wesentlichen wurde wie bei den Benzoesäure-Derivaten beschrieben verfahren. Da es sich bei Ausgangs- und Dehydrierungsprodukten um Stickstoffbasen handelte, wurde jedoch vor der Chloroformextraktion mit konz. Ammoniak alkalisiert. Aus dem so erhaltenen Gemisch von Anilin- und Benzimidazol-Derivat ließen sich die Aniline mit Ether extrahieren, während die Benzimidazole in Ether sehr viel schwerer löslich sind. Die abgeschiedene Quecksilbermenge ist jeweils auf 4 Oxidations-Äquivalente bezogen.

Hg-(II)-EDTA-Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-anilin (**37**)

1. in 5oproz. Ethanol

1,o g **37**, 4,18 g HgO und 7,21 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.). Die Hg-Abscheidung setzte erst nach etwa 1o min ein.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 193,o ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 75,2 ml o,1N-NH_4SCN (39,o % d.Th.).

Der Chloroformextrakt wurde auf wenige ml eingeengt und mit Ether gefällt. Dabei fiel **45** aus, während Ausgangsmaterial **37** in Lösung blieb. Nach mehrmaliger Umfällung wurde **45** aus Essigester umkristallisiert.

6-Nitro-perhydropyrrolo[1,2-a]benzimidazol (**45**)

Schmp.: 2o9-21o° (Essigester); Lit.[49] 2o9-21o°.
Ausbeute: 32o mg (32,6 % d.Th.).
Rf-Wert: o,o5 (Flm. IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 2o3(M^+, 1oo), 184(19), 173(34), 157(39), 156(13), 146(16), 13o(11), 129(27), 1o2(13), 63(12).

IR-Spektrum (KBr): 2965, 29o5, 162o, 159o, 1516, 1459, 1332, 1312, 129o, 1o58, 823, 819, 741.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 2o, S. 99.

$C_{1o}H_9N_3O_2$(2o3,2) Ber. C 59,1 H 4,47 N 2o,7
Gef. C 59,1 H 4,61 N 2o,6.

2. in 5oproz. N-Methylacetamid

1,o g **37**, 4,18 g HgO und 7,19 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.).
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 193,oo ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 157,5 ml o,1N-NH_4SCN (81,6 % d.Th.).

Die Aufarbeitung erfolgte wie bei 1.
Der Chloroformextrakt enthielt größere Mengen an N-Methylacetamid. Benzimidazol **45** ließ sich trotzdem gut mit Ether ausfällen.
Ausbeute: 685 mg (7o % d.Th.).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 5-Nitro-2-piperidinoanilin (**38**)

1. in 5oproz. Ethanol

1,o g **38**, 3,92 g HgO und 6,74 g Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.). Die Substanz war im siedenden Reaktionsansatz nicht völlig gelöst, lag jedoch in Schmelze vor. Hg-Abscheidung setzte langsam ein. Die gelb-orange gefärbte Lösung wurde während der Dehydrierung heller.

Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 18o,8 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 86,o ml o,1N-NH_4SCN (47,6 % d.Th.).

Aus dem Chloroformextrakt wurde Benzimidazol **46** mit Ether ausgefällt und aus Butanon umkristallisiert.

7-Nitro-benzimidazo[1,2-a]perhydropyridin (**46**)

Schmp.: 219-22o° (Butanon); Lit.[51] 219-22o°.
Ausbeute: 212 mg (42 % d.Th.).
Rf-Wert: o,o6 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 217(N^+, 1oo), 187(44), 171(46), 17o(11), 159(17), 143(13), 129(12), 117(14), 116(12), 76(14), 75(13), 67(15), 63(19), 55(18).

IR-Spektrum (KBr): 295o, 288o, 161o, 1587, 151o, 15o3, 148o, 1453, 14o5, 1331, 1317, 13o3, 1154, 1o6o, 887, 824, 815, 741.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 2o, S. 99.

$C_{11}H_{11}N_3O_2$(217,2) Ber. C 6o,8 H 5,1o N 19,3
Gef. C 6o,8 H 5,17 N 19,6.

2. in 65proz. Ethanol

1,o g **38** in 4o ml Ethanol, 3,92 g HgO und 6,73 g Na_2EDTA in 2o ml Wasser (8 Oxid.-Äquiv.).
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 18o,8 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 61,o ml o,1N-NH_4SCN (33,8 % d.Th.).

Ausbeute an **46**: 335 mg (34 % d.Th.).

3. in 5oproz. N-Methylacetamid

1,o g **38** in 2o ml N-Methylacetamid, 3,91 g HgO und 6,73 g Na_2EDTA in 2o ml Wasser (8 Oxid.-Äquiv.).
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 18o,8 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 158,o ml o,1N-NH_4SCN (87,4 % d.Th.).

Ausbeute an **46**: 83o mg (85 % d.Th.).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-anilin (**39**)

1. in 5oproz. Ethanol

1,o g **39**, 3,68 g HgO und 6,33 Na_2EDTA (8 Oxid.-Äquiv.). Die Hg-Abscheidung setzte in den ersten Minuten ein.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 17o,o ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 144,3 ml o,1N-NH_4SCN (84,9 % d.Th.).

Bereits in der ersten Viertelstunde der Reaktion fiel hellgelbe Substanz aus.
Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den Homologen beschrieben und lieferte das Benzimidazol-Derivat **47**.

3-Nitro-benzimidazo[1,2-a]perhydroazepin (**47**)

Schmp.: 17o-171° (Methanol/Ether); Lit.[52] 173°.
Ausbeute: 78o mg (79,4 % d.Th.).
Rf-Wert: o,17 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 231(M^+, 1oo), 2o2(15), 2o1(31), 186(37), 185(15), 156(17), 143(15), 13o(16), 129(15), 1o2(15), 89(14), 76(17), 75(29), 74(18), 62(22), 54(25).

IR-Spektrum (KBr): 2942, 2923, 2858, 1620, 1595, 1512, 1472, 1443, 1430, 1408, 1370, 1338, 1322, 1289, 878, 830, 819, 742.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 20, S. 99.

$C_{12}H_{13}N_3O_2$(231,2) Ber. C 62,3 H 5,67 N 18,2
Gef. C 62,3 H 5,82 N 18,3.

2. in 65proz. Ethanol

1,0 g **39** in 40 ml Ethanol, 3,68 g HgO und 6,33 g Na_2EDTA in 20 ml H_2O (8 Oxid.-Äquiv.).
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 170,0 ml 0,1N-NH_4SCN
Gef.: 55,0 ml 0,1N-NH_4SCN (32,4 % d.Th.).

Ausbeute: 275 mg **47** (28,0 % d.Th.).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von
2-Chlor-3-nitro-6-piperidino-anilin (**40**)

in 65proz. Ethanol

1,0 g **40** in 40 ml Ethanol, 3,37 g HgO und 5,80 g Na_2EDTA in 20 ml Wasser (8 Oxid.-Äquiv.). Die Substanz war im siedenden Reaktionsansatz nicht vollständig gelöst. Da erst nach ca. 30 min die Quecksilberabscheidung zögernd einsetzte, wurde die Reaktionszeit auf 1,5 h verlängert.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv):

Ber.: 168,2 ml 0,1N-NH_4SCN
Gef.: 25,4 ml 0,1N-NH_4SCN (15,1 % d.Th.).

Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **37** - **39** beschrieben.
Mit Ether wurde Benzimidazol **48** gefällt.

6-Chlor-7-nitro-benzimidazo[1,2-a]perhydropyridin (**48**)

Schmp.: 2o8-2o9° ($CHCl_3$/Ether).
Ausbeute: 155 mg (16 % d.Th.).
Rf-Wert: o,1o (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 251(M^+, 1oo), 221(15), 2o5(23), 193(7), 169(5), 151(8), 142(5), 55(11).

IR-Spektrum (KBr): 3o75, 2945, 2861, 16o5, 1576, 1518, 147o, 1442, 143o, 14o5, 1346, 1321, 1231, 1149, 833, 82o, 81o, 769, 741, 719.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 2o, S. 99.

$C_{11}H_{1o}ClN_3O_2$(251,7) Ber. C 52,5 H 4,o1 N 16,7
Gef. C 52,3 H 4,o1 N 16,7.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von
2-Chlor-3-nitro-6-(1-perhydroazepinyl)-anilin (**41**)

in 65proz. Ethanol

5oo mg **41** in 2o ml Ethanol, 1,61 g HgO und 2,76 g Na_2EDTA in 1o ml Wasser (8 Oxid.-Äquiv.). Die Substanz war im siedenden Reaktionsgemisch nicht völlig gelöst, lag jedoch in Schmelze vor. Da die Hg-Abscheidung verzögert einsetzte, wurde insgesamt 1,5 h dehydriert.
Abgeschiedene Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.):

Ber.: 74,1 ml o,1N-NH_4SCN
Gef.: 25,o ml o,1N-NH_4SCN (33,7 % d.Th.).

Umfällen und fraktionierte Kristallisation führten hier nicht zur Aufreinigung. Deshalb wurde das Gemisch von Ausgangsprodukt und Dehydrierungsprodukt über eine Säule (Kieselgel o,o63-o,2 mm, l=25 cm, d=1,5 cm, Elutionsmittel: $CHCl_3$/ CCl_4/ Essigester 8o/12/8) getrennt.

4-Chlor-3-nitro-benzimidazo[1,2-a]perhydroazepin (**49**)

Schmp.: 167° (Essigester/Petrolether 4o-6o°); Lit.[52] 62°.
Ausbeute: 14o mg (28,5 % d.Th.).
Rf-Wert: o,16 (Flm.IV).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.%) = 266(25), 265(M^{+}, 31), 235(1oo), 219(27), 19o(17), 183(9), 163(19), 155(14), 142(12), 1o1(19), 97(2o), 88(1o), 76(14), 74(13), 55(2o).

IR-Spektrum (KBr): 3o68, 2935, 2858, 16o9, 1581, 1527, 1475, 1469, 1439, 14o3, 1367, 1355, 1283, 1248, 12o8, 1141, 1oo2, 974, 831, 815, 74o.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): vgl. Tab. 2o, S. 99.

$C_{12}H_{12}ClN_3O_2$(265,7) Ber. C 54,2 H 4,55 N 15,8
Gef. C 54,3 H 4,59 N 15,8.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966) und frühere Mitteilungen.
2) H.Möhrle, Chr.Kamper und R.Feil, Z. Naturforsch. 31b, 99 (1976).
3) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 3o6, 541 (1973).
4) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 381, 672 (1978).
5) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 31o, 2oo (1977).
6) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 23 (1966).
7) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 664 (1965).
8) H.Hemmerling, Dissertation, Berlin 1975.
9) H.Möhrle und Mitarbeiter, unveröffentlichte Versuche.
1o) H.Möhrle und P.Gundlach, Tetrahedron 27, 3695 (1971).
11) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 219 (1979).
12) M.Scholz und A.Wassermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 46, 858 (1913).
13) W.J.Lissitzyn und W.A.Schestakow, Zh. Prikl. Kim. 46, 472 (1973).
14) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 3o2, 295 (1969).
15) H.Möhrle und F.Specks, Arch. Pharm. (Weinheim) 3o9, 12o (1976).
16) J.Gerloff, Dissertation, Berlin 1975.
17) R.I.W.Le Fevre und E.E.Turner, J. Chem. Soc. 1927, 1117.
18) H.Rupe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 3o, 1o99 (1897).
19) O.Meth-Cohn, H.Suschitzky und M.E.Sutton, J. Chem. Soc. C 1968, 1722.
2o) V.N.Lissytzyn und T.I.Smirnova, J. Gen. Chem. USSR 33, 2249 (1963).
21) W.D.Weringa und M.J.Janssen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 87, 1372 (1968).
22) M.S.Raasch, US-Pat. 2, G 12/5oo (1952); C.A. 47, 3736c (1953).

23) O.Meth-Cohn und H.Suschitzky, Chem. Ind. 1969, 443.
24) J.von Braun, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 3212 (1904).
25) R.Paul, Bull. Soc. Chim. Fr. 53, 1489 (1933).
26) E.Lellmann und W.Geller, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 2281 (1888).
27) N.J.Leonard, J. Org. Chem. 28, 3031 (1963).
28) F.Bohlmann, Chem. Ber. 91, 2157 (1958).
29) J.Skolik, P.J.Krüger und M.Wiewiorowski, Tetrahedron 24, 5439 (1968).
30) H.Kienitz, Massenspektrometrie, Verlag Chemie, Weinheim, 1968, 448.
31) G.Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim, 1966, 117.
32) M.S.Manhas und St.J.Jeng, J. Org. Chem. 32, 1246 (1967).
33) G.A.Berchtold und G.F.Uhlig, J. Org. Chem. 28, 1459 (1963).
34) F.Arndt und B.Eistert, Chem. Ber. 84, 165 (1951).
35) D.Beke, in A.R.Katritzky (Ed.), Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New York-London 1963, Vol. 1, 167.
36) R.B.Turner, R.Anliker, R.Helbing, J.Meier und H.Heuser, Helv. Chim. Acta 38, 411 (1955).
37) D.H.Williams und J.Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, G.Thieme Verlag 1968, 107.
38) H.Möhrle, Chr.Karl und U.Scheidegger, Tetrahedron 24, 6813 (1968).
39) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 291 (1969).
40) E.Folkers und O.Runquist, J. Org. Chem. 29, 830 (1964).
41) J.W.Eastes, M.H.Aldridge und M.J.Kamlet, J. Chem. Soc. B, 1969, 922.
42) E.M.Arnett und G.W.Mach, J. Am. Chem. Soc. 86, 2671 (1964).
43) B.M.Wepster, Progress in Stereochemistry 2, 99 (Klyne/de la Mare, Ed. Butterworth, London 1958).
44) W.C.Davies und H.W.Addis, J. Chem. Soc. 1937, 1622.
45) E.Uhlig, Chem. Ber. 93, 2470 (1960).

46) L.P.Hammett, J. Am. Chem. Soc. 59, 96 (1937).
47) H.H.Jaffe, Chem. Rev. 53, 191 (1953), "Reexamination of the Hammett Equation".
48) L.Spiegel und A.Utermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 2633 (1906).
49) M.D.Nair und R.Adams, J. Am. Chem. Soc. 83, 3518 (1961).
50) D.P.Ainsworth und H.Suschitzky, J. Chem. Soc. C 1966, 111.
51) K.H.Saunders, J. Chem. Soc. 1955, 3275.
52) R.Fielden, O.Meth-Cohn und H.Suschitzky, J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 705.
53) H.Möhrle und S.Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 209 (1973).
54) H.Thies und F.W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).
55) F.Moll, Arch. Pharm. (Weinheim), 296, 205 (1963).
56) Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe.
57) H.-W.Wanzlick und W.Löchel, Chem. Ber. 86, 1463 (1953).

L E B E N S L A U F

Geburtsdatum:	17. April 1950
Geburtsort:	Wuppertal
Eltern:	Helmut Busch, Bundesbahn-Beamter i.R. Marta Busch, geb. Rogall
Familienstand:	verheiratet seit September 1976 mit der Apothekerin Edda Busch, geb. Holthausen
Schulbildung:	1956 bis 1964 Volksschule in Wuppertal-Langerfeld 1964 bis 1969 Städt. Aufbaugymnasium in Wuppertal-Barmen
Reifeprüfung:	16. Juni 1969 in Wuppertal-Barmen
Praktikantenzeit:	Oktober 1969 bis September 1971 in der Kronen-Apotheke in Wuppertal-Langerfeld, Dr. H. Diester
Pharm. Vorexamen:	14. Oktober 1971 in Düsseldorf Oktober 1971 bis März 1972, Tätigkeit als Vorexaminierter in der Kronen-Apotheke in Wuppertal-Langerfeld
Studium:	SS 1972 bis WS 1972/73 TH Aachen (Chemie) SS 1973 bis WS 1975/76 Universität Marburg (Pharmazie)
1. Pharm. Staatsexamen:	2. Oktober 1974
2. Pharm. Staatsexamen:	14. April 1976
Approbation:	25. Juni 1976

Promotion:	Beginn der vorliegenden Arbeit am 1. Mai 1976 unter der Anleitung von Prof. Dr. H. Möhrle
Assistententätigkeit:	seit 1. Mai 1976 Verwalter der Stelle eines Wissenschaftlichen Assistenten am Institut für Pharmazeutische Chemie, Düsseldorf

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen